

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

415

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CAUCHOIX

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Aide d'Anatomie à la Faculté

Né le 19 Janvier 1912, à PARIS (Seine)

Hormone folliculaire et fibromatose

TRAVAIL DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE
ET DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Président : M. MOCQUOT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

415

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean CAUCHOIX

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Aide d'Anatomie à la Faculté

Né le 19 Janvier 1912, à PARIS (Seine)

Hormone folliculaire et fibromatose

TRAVAIL DE LA CLINIQUE GYNÉCOLOGIQUE

ET DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Président : M. MOCQUOT, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de neuro-chirurgie
 Clinique cardiologie
 Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBOUILLET
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL.
 COUVELAIRE
 JEANNIN.
 MOCOQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT.
 LAUBRY.
 N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MOLON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 PENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD EL. Pathologie médicale.
 BESANCON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK-
 PRENTANO... Pathologie chirurgicale
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL ... Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.

MM

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM

PIEDELIEVRE..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
NEVEU-	
LEMAIRE..	Parasitologie.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
FRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT..	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER ...	
MOURE	
QUENU	
VELTER	} Clinique obstétricale
ECALLE	
METZGER ...	

V. — Chargés de souf.

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE

LE DOCTEUR ALBERT JOSIAS

Membre de l'Académie de Médecine

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE

LE DOCTEUR ALBERT CAUCHOIX

Chirurgien des Hôpitaux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

Membre de l'Académie de Médecine

Qui est pour moi un Maître, un
guide et un ami.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL LAFOSSE

Hommage de ma profonde affec-
tion.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547523_0075

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MOCQUOT

*Professeur de Clinique Gynécologique
Chirurgien de l'Hôpital Broca*

Qui voudra bien trouver ici un
faible témoignage de ma profonde
gratitude et de mon attachement.

A MES MAÎTRES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE DUVAL

*Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital de Vaugirard
Membre de l'Académie de Médecine
H. F. R. C. S.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. LENORMANT

*Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Cochin
Membre de l'Académie de Médecine*

Hommage d'admiration, de reconnaissance et de respectueuse affection pour toutes les marques de bienveillance qu'ils m'ont données, depuis le début de mes études médicales.

A MES MAÎTRES :

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES LABEY

Chirurgien Honoraire des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE CHEVASSU

Professeur de Clinique Urologique

Chirurgien de l'Hôpital Cochin

Membre de l'Académie de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL MATHIEU

Professeur de Clinique Chirurgicale Orthopédique de l'adulte

Chirurgien de l'Hôpital Cochin

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS BAZY

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Louis

En témoignage de ma profonde reconnaissance pour la haute valeur de leur enseignement chirurgical, et l'amitié qu'ils m'ont témoignée durant et depuis les mois passés dans leur service.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. SERGENT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Membre de l'Académie de Médecine

Dont je m'honore d'avoir été l'externe. En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR SORREL

Chirurgien de l'Hôpital Trousseau

MESSIEURS LES DOCTEURS J. GATELLIER, F. D'ALLAINES,

P. WILMOTH, G. MENEGAUX

Professeurs agrégés, Chirurgiens des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR SYLVAIN BLONDIN

Chirurgien des Hôpitaux

Dont l'amitié m'a été précieuse.

MESSIEURS LES DOCTEURS R. MERLE D'AUBIGNE,

R.-CH. MONOD, R. SOUPAULT, P. PADOVANI

Chirurgiens des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAPORTE

Médecin des Hôpitaux

A MES MAÎTRES A LA FACULTÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. ROUVIERE

Professeur d'Anatomie à la Faculté

Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de mon affectueux
attachement et de ma profonde re-
connaissance pour tout ce qu'il m'a
appris et tout ce que je lui dois.

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Clinique Médicale

Médecin de la Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

Il a été mon premier Maître. Il m'a
ouvert généreusement les portes de
son laboratoire. Hommage de recon-
naissance et de respectueuse affec-
tion.

MONSIEUR LE PROFESSEUR HOVELACQUE

Chef des Travaux anatomiques à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. OLIVIER

Hommage de mon profond res-
pect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. MORICARD

Chef du Laboratoire de la Clinique Gynécologique de la Faculté

Qui m'a inspiré ce travail et guidé
dans son exécution. Hommage de
mon amicale reconnaissance.

A MES MAÎTRES

MESSIEURS LES DOCTEURS R. GUEULLETTE, J. MIALARET,
ALAIN MOUCHET, J. PATEL, H. REDON, H. WELTI
Chirurgiens des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR R. KOURILSKY
Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR H.-P. CHATELLIER
O.-R.-L. des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR L. GALLY
Electro-Radiologiste des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR J. REILLY
Chef de Laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses

MONSIEUR LE DOCTEUR R. PALMER
Chef des Travaux Gynécologiques

MESSIEURS LES DOCTEURS H.-R. BILLET, P.-L. CHIGOT,
J. VUILLIEME
Prosecteurs à la Faculté

MESSIEURS LES DOCTEURS P. ABOULKER, H. BAYLE,
P. CHENE, H. DUPOUY, J. GUILLOT, P. LANCE, MAX.
LEROY, CH. NEYRAUD, J. PERGOLA, R. PETIT.

A MESSIEURS LES DOCTEURS ROGER DE CAGNY,
HENRI DIRIART

A MES CONFÉRENCIERS

G. POUMEAU-DELILLE
Ancien Chef de Clinique à la Faculté

J.-C. RUDLER
Chirurgien des Hôpitaux

A MES AMIS

HORMONE FOLLICULAIRE ET FIBROMATOSE

INTRODUCTION

Le problème pathogénique du fibrome utérin, malgré de multiples théories, restait entier jusqu'à ces dernières années. L'étude, clinique et expérimentale, des relations utéro-ovariennes, à l'état normal et en pathologie, suscita une reprise des discussions et nous valut, d'Amérique, de chaleureux plaidoyers cliniques à l'appui de la théorie hyperfolliculinique du fibrome, qui, déjà, était née. De même, à Paris, sans être, du moins, nettement exprimée, cette opinion commençait à se faire jour.

La production expérimentale des tumeurs utérines put un instant nous permettre de penser que nous avions apporté un élément important en faveur de cette hypothèse. Malheureusement, comme il en est souvent en médecine, et plus particulièrement encore en hormonologie, la transposition à l'homme des observations provoquées sur l'animal se révéla infidèle.

De plus les tumeurs obtenues par action prolongée de folliculine sur le cobaye, se retrouvaient non seulement sur l'utérus, mais souvent à distance, dans toute l'étendue de la cavité abdominale.

Le problème ainsi posé, est donc bien différent du point de départ envisagé : au lieu de fibromyome utérin, c'est fibromatose qu'il faut alors dire. L'action prolongée de la folliculine la réalise, mais son mécanisme est, en réalité, beaucoup plus complexe. Des actions vitaminiques, certains acides aminés, corps bien différents chimiquement entre eux,

et sans rapport avec la folliculine, se sont, eux aussi, révélés fibrogènes.

C'est pourquoi nous nous proposons, avant de discuter les bases expérimentales et cliniques de la pathogénie hormonale du fibrome utérin, d'aborder l'étude du mécanisme de la fibromatose : grand problème de pathologie, dans lequel l'hormone folliculaire nous paraît jouer un rôle primordial.

La partie clinique et expérimentale de ce travail a été exécutée à la clinique gynécologique de la Faculté, dans le service de notre Maître, le Professeur Pierre Mocquot, et sous la direction de notre ami et Maître le Docteur René Moricard, auquel nous en devons l'idée. Les expériences biochimiques ont été réalisées au Laboratoire de Physiologie de la Faculté, sous la direction de notre Maître, le Professeur Léon Binet.

Que ces maîtres, qui sans cesse nous ont entouré de leur bienveillante autorité, et nous ont prodigué leurs précieux conseils techniques, soient assurés de notre respectueuse reconnaissance.

Madame DEMARIS, pour la qualité de ses coupes histologiques, et Monsieur MANGINI, pour ses micrographies, voudront bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

PREMIERE PARTIE

LE FIBROME EXPERIMENTAL

ACTIVITE PHYSIOLOGIQUE DE LA FOLLICULINE

L'action de la folliculine sur le tractus génital est rendue manifeste par deux ordres d'expériences :

a) La castration

La suppression de l'activité ovarienne détermine une atrophie de l'appareil génital. Au niveau de l'utérus le myomètre s'atrophie, l'endomètre régresse et n'est plus le siège de prolifération cyclique.

b) L'administration de folliculine

La folliculinisation, chez l'animal castré, engendre une augmentation rapide du tractus génital qui récupère ses dimensions et ses caractères histologiques normaux.

Chez l'animal en état d'activité génitale normale, l'administration d'hormone folliculaire va donner lieu à des phénomènes surajoutés, qui intéressent avant tout l'endomètre. Celui-ci s'épaissit, sa surface devient irrégulière, parsemée de proliférations d'aspect parfois polypoïde.

Histologiquement, le chorion est œdématié, congestif. Sur-tout les tubes des glandes utérines augmentent d'épaisseur et de longueur, et certains d'entre eux subissent la transformation kystique : c'est l'*hyperplasie kystique* de l'endomètre.

Cette action folliculaire s'étend aussi au vagin : Ed. ALLEN, chez le cobaye, a provoqué la kératinisation de l'épithélium vaginal. Cette lésion, au même titre que l'hyperplasie de l'endomètre, doit être considérée comme un test d'hyperfolliculinisme.

c) Les rapports de la folliculine et de la progestérone

A côté de la folliculine, dont l'action intervient pendant toute la durée du cycle menstruel, et de plus en plus marquée à mesure que l'on avance dans ce cycle, se place la sécrétion interne du corps jaune, la progestérone. Cette hormone n'intervient que dans le deuxième stade du cycle menstruel : à la période folliculinique succède le stade folliculino-lutéinique.

Ces phases hormonales conditionnent les modifications de l'endomètre : atrophique au début du cycle, il présente vers le dixième jour l'aspect folliculinique typique. Les tubes glandulaires s'étendent verticalement de la profondeur vers la superficie.

A partir du seizième jour, les tubes glandulaires, de plus en plus sinueux, donnent à la coupe l'aspect festonné : c'est la dentelle utérine d'ANCEL et BOIN, caractéristique de la phase folliculino-lutéinique, qui va aboutir à la menstruation.

Ainsi l'aspect de l'endomètre est le principal témoin de l'état hormonal de l'ovaire : à chaque stade du cycle ovarien correspond un état particulier de la muqueuse, si bien que, par simple biopsie de celle-ci, il est possible de déterminer l'état de la sécrétion ovarienne, normale ou pathologique. C'est là, suivant l'expression de MORICARD, « l'exploration cyto-hormonale ».

ACTION PROLONGEE DE LA FOLLICULINE

Normale ou pathologique, l'incitation hormonale se manifeste donc surtout au niveau de la muqueuse.

Le muscle utérin, au contraire, ne se modifie pas pendant le cycle menstruel.

Lors de la grossesse, cependant, les réactions hormonales du myomètre sont manifestes. Il s'hypertrophie, se laisse distendre pour entourer l'œuf. Il se contracte au moment du travail, sous l'influence de l'ocytocine rétropituitaire. Son involution le ramènera ensuite au volume antérieur.

Il paraît donc nécessaire de faire intervenir une incitation hormonale prolongée, pour déterminer, expérimentalement, des modifications de la paroi musculaire de l'utérus.

Les modifications du myomètre

Dès 1926, COURRIER et POTVIN, étudiant la réaction de l'utérus de lapine castrée à l'injection de liquide folliculaire, mettaient en évidence :

— des modifications de la muqueuse et du chorion (allongement et multiplication des tubes, qui s'enfoncent perpendiculairement dans le chorion).

— une forte réaction de la musculature, hyperplasique, avec hypertrophie des fibres lisses.

Ce résultat avait été obtenu par injection quotidienne de 2 cc. 5 de liquide folliculaire, prélevé sur l'ovaire de vache, répétée pendant 7 jours.

Beaucoup plus récemment, l'isolement de la folliculine cristallisée (DOISY, GIRARD, BUTENANDT), les titrages chimi-

ques rigoureux d'hormone, ont permis la réalisation des expériences de longue durée nécessaires pour obtenir des modifications importantes du myomètre.

DAVID, FREUD et DE JONGH observent que l'administration quotidienne pendant plusieurs semaines, de 10 à 1.000 U.S. de folliculine chez la lapine ou la rate castrée, détermine une hypertrophie de l'utérus, qui porte principalement sur la sous-muqueuse et sur le tissu conjonctif interstitiel. Celui-ci subit une transformation fibreuse, dont l'aspect rappelle, suivant l'expression des auteurs, « certaines tumeurs fibreuses ». On note, de plus, une éosinophilie marquée.

LACASSAGNE procède de façon systématique :

1° SUR DES LAPINES d'une même portée qui, le jour de leur naissance, reçoivent une injection de folliculine de 1.000 unités Int. Le traitement est continué chaque semaine, en augmentant la dose, jusqu'à un maximum de 1.000 unités après le deuxième mois. Ces animaux sont successivement sacrifiés, le dernier au bout de 2 ans et 4 mois : l'autopsie révèle de grosses lésions rénales, avec foyers de sclérose et de calcification du parenchyme, et lithiasse.

L'examen comparatif des organes génitaux a permis de suivre les modifications progressives de l'utérus : hypertrophie régulière, puis apparition de bosselures sur la surface externe de l'organe, cependant que des invaginations glanduliformes de l'épithélium s'enfoncent profondément dans le chorion, jusqu'à la musculuse. Chez la lapine ayant survécu 2 ans et 4 mois, les cornes étaient énormes, bosselées et dures, leur lumière étroite, parfois complètement effacée. La muqueuse avait alors disparu, et l'organe était exclusivement constitué d'un « tissu ayant l'aspect histologique d'un fibro-myome ». Le muscle, hypertrophié, se montre constitué de faisceaux irréguliers, séparés soit par des travées fibreuses, soit par de vastes sinus vasculaires. Tantôt les cellules de ces faisceaux sont volumineuses, avec un sarcoplasme abondant, tantôt elles sont presque réduites à leur noyau. Quant au stroma, il offre des aspects également très variés, ici fibreux, ailleurs embryonnaire, par places hyalinisé, en d'au-

tres même calcifié. Parfois au niveau de ce tissu fibro-myomateux, on trouve des ramifications glanduliformes devenues kystiques, donnant alors l'aspect d'un adéno-fibro-myome.

Dans l'ensemble, l'auteur obtient une *transformation fibro-myomateuse de l'utérus*, à laquelle il convient d'ajouter une prolifération adénomateuse du col, et une sorte d'adénose de la trompe.

2° DES EXPÉRIENCES DE MÊME ORDRE SONT REPRISSES CHEZ LA SOURIS et aboutissent à un résultat identique : hypertrophie de la musculature, qui bientôt va se réduire au profit de la fibrose. Celle-ci s'étend d'abord à tout le chorion, créant parfois des nodules qui déforment la lumière du canal utérin, et se développent ensuite par plages dans les tuniques musculaires.

Mais ici la possibilité d'infection, venant transformer l'utérus en une vaste poche pyométrique, complique les expériences.

Ces différents travaux viennent d'établir deux faits qui, pour nous, seront capitaux :

— La nécessité d'une action prolongée de la folliculine, pour obtenir une modification définitive du muscle utérin : cette modification musculaire, lente et définitive, s'oppose aux réactions précoces et transitoires de la muqueuse.

— La prédominance de la transformation fibreuse du myomètre, sur l'hypertrophie musculaire. Celle-ci marque le début des phénomènes, elle est diffuse, sans productions nodulaires de myomes. Puis survient la fibrose, elle aussi diffuse, mais qui, dans certains cas, peut donner lieu à la production de nodules tumoraux.

PROGRAMME EXPERIMENTAL

— Le but principal de notre travail était l'étude des modifications de l'utérus sous l'influence d'un traitement continu et prolongé par la folliculine, dans le but d'obtenir la production de fibromes.

— En même temps il nous vint à l'idée, par l'adjonction de corps étrangers dans l'utérus, de tenter d'y localiser les lésions.

— Enfin, il nous a paru possible, par les modifications du taux du glutathion utérin, d'étudier le mécanisme biochimique de l'action hormonale.

Tels sont les trois points principaux de notre programme expérimental, que nous nous proposons d'exposer maintenant.

I. -- Etude de l'action prolongée de la folliculine

Matériel animal

Le cobaye est l'animal de choix.

Pour des raisons négatives d'abord, puisque, dans les expériences de LACASSAGNE, citées plus haut, la transformation fibreuse de l'utérus chez la lapine, les complications infectieuses chez la souris, étaient venues interrompre les expériences.

Pour ses caractères propres, enfin :

— C'est un animal à ovulation spontanée, c'est-à-dire à cycle menstruel complet, comprenant une phase folliculinique et une phase lutéinique.

— Sa petite taille, qui permet d'utiliser des doses d'hormones relativement importantes, laisse néanmoins la possibilité d'étudier un utérus de dimensions suffisantes.

Nous avons utilisé des femelles qui, au début de l'expérience, pesaient environ 250 grammes. Ce poids nous permettait de supposer que nous avions affaire à des animaux jeunes, de puberté récente. Il s'agissait, bien entendu, de sujets non fécondés.

Matériel hormonal

Le produit utilisé était une solution commerciale de benzoate de dihydrofolliculine ⁽¹⁾ dont le dosage pondéral rigoureux (à 1 mgr. et à 5 mgr. par centimètre cube) nous donnait la précision nécessaire à l'interprétation des résultats.

Modalités du traitement

— Avant le début des injections, chaque animal subissait une laparotomie exploratrice, pour s'assurer de l'intégrité de l'appareil génital.

— Le traitement consistait, par semaine, en une injection sous-cutanée de 1 mgr. ou 5 mgr. de folliculine, suivant les expériences. Le traitement a été poursuivi pendant une durée variable suivant les animaux, jusqu'à un temps maximum de 7 mois 1/2 ⁽²⁾.

A la suite de ce traitement, les cobayes étaient sacrifiés. On examinait la cavité abdominale. On prélevait l'appareil génital qui était fixé dans le liquide de Boin. On examinait

(1) Benzogynœstryl ROUSSEL.

(2) Pour ramener les doses que nous avons utilisées, à celles qui sont administrées journellement en thérapeutique humaine, disons tout de suite qu'aucun point de comparaison n'est possible. Si l'on considère, en effet, que le poids moyen du cobaye est de 600 gr. environ, soit approximativement le centième du poids féminin, il faudrait admettre la possibilité d'un traitement continu par la folliculine à la dose de 100 mgr., voire 500 mgr. par semaine, ce qui reste encore du domaine de la fantasmagorie.

la totalité des viscères abdominaux et toute l'étendue de la cavité abdominale, ainsi que les glandes mammaires⁽¹⁾, dont l'étude a fait l'objet d'autres recherches.

II. -- Problème de la localisation des lésions

Dans le but de localiser, autant que possible, les fibromes obtenus, nous avons introduit, dans l'utérus de certains d'entre eux, des corps étrangers dont nous préciserons plus loin la nature. Parmi les animaux ainsi opérés, les uns subissaient le traitement hormonal, les autres étaient conservés comme témoins, avec le seul corps étranger.

MODE OPÉRATOIRE. — Il nous paraît utile de préciser le mode opératoire, d'une extrême simplicité (fig. 1) :

— L'animal est couché sur le dos, sur une planchette dont les angles fixent les extrémités des 4 membres.

— Sous anesthésie par inhalation à l'éther, administré sur un tampon de coton, on pratique une petite laparotomie médiane sus-pubienne de 1 cm. à 1 cm. 5. Celle-ci conduit immédiatement sur la vessie. On décolle doucement cet organe à la sonde cannelée. Il se présente habituellement à l'état de réplétion et on l'attire doucement au dehors du ventre. Par des tractions légères sur la vessie, il est facile de faire apparaître dans la plaie opératoire la face antérieure de l'isthme utérin, qui adhère à la vessie, et dont une sonde cannelée permet aisément l'extériorisation. C'est ainsi que l'on voit dans le champ opératoire :

— la partie inférieure, commune aux deux cavités utérines et représentant le col utérin ;

— l'origine des deux cornes de l'utérus bifide.

Il est alors aisé d'introduire les corps étrangers dans la paroi. Nous en avons utilisé de deux ordres.

FILS (Soie 000, Lin 00, Catgut 00).

(1) J. MATHEY. Les dystrophies du sein. *Thèse Paris*, 1939.

Les fils montés sur une aiguille à chas certi, sont passés au travers de la paroi utérine, et noués au dehors de façon à réaliser une boucle non serrée. Deux fils sont ainsi laissés à demeure au niveau de chaque utérus :

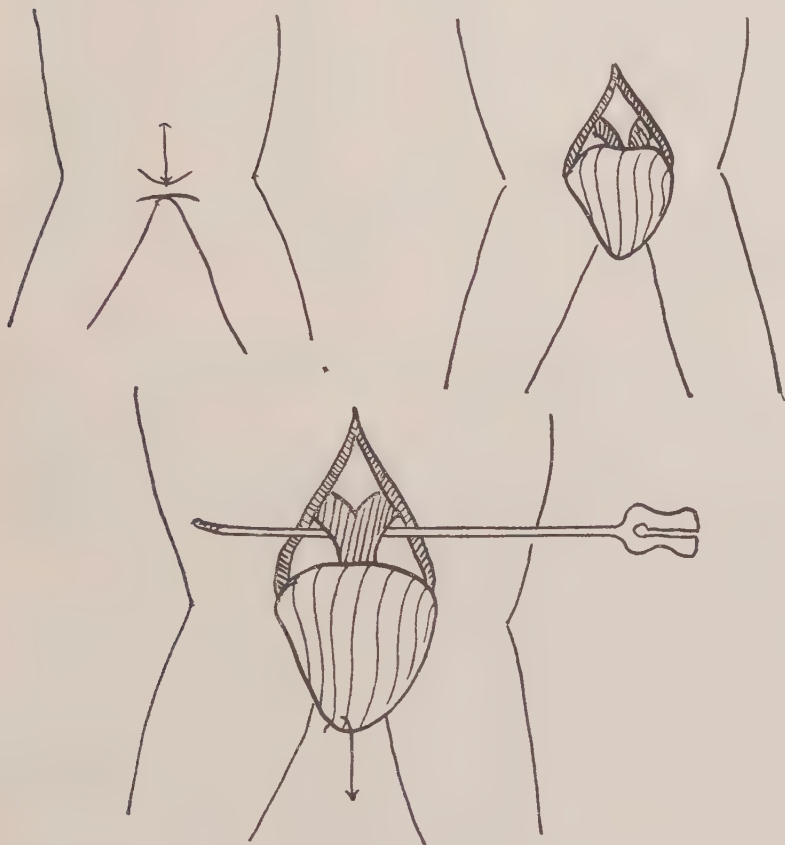


FIG. 1. — Découverte opératoire de l'utérus de cobaye.

- l'un dans la partie commune au niveau du col ;
- l'autre dans la corne droite.

La corne gauche reste ainsi vierge de corps étranger. Elle peut être utilisée comme corne témoin.

UNE PRÉPARATION DE DIOXYDE DE THORIUM, colloïdal (diagnostothorine), utilisée en radiologie digestive, et qui possède la propriété de flocculer au contact des tissus, donnant lieu à la mise en place de petites particules de sel métallique. Le produit est injecté au moyen d'une seringue à intradermo-réaction. Une goutte de liquide est poussée dans le muscle utérin, en deux endroits : dans la partie commune, cervicale, de l'utérus, et à la base de la corne utérine droite.

Les cobayes, ainsi traités par injection de thorium colloïdal dans la paroi musculaire de l'utérus, ont été radiographiés au début, puis au cours du traitement hormonal, pour vérifier la persistance du corps étranger *in situ*, et observer le comportement des particules opaques durant les injections de folliculine.

III. - Mécanisme de l'action hormonale

Il nous a semblé utile, avec l'assentiment de notre maître, le Professeur BINET, d'étudier les modifications de la teneur en glutathion du tissu utérin au cours du traitement folliculinique.

On sait que le glutathion, mis en évidence par F. HOPKINS dans les tissus animaux et végétaux, est un tripeptide, composé d'une molécule de cystéine unie à l'acide glutamique et au glycocolle. C'est un oxydo-réducteur tissulaire, rencontré dans les tissus jeunes, en état d'activité et de développement, et qui joue un rôle biochimique considérable dans la croissance de ces tissus. Son augmentation indique un état de prolifération rapide du tissu envisagé.

Les organes à étudier (foie, rein, cœur, sang, muscle strié, etc...) étaient prélevés avant la mort du cobaye sacrifié. Les dosages ont été effectués suivant la méthode de BINET et WELLER, par notre collègue et ami S. S. LIVIÉRATOS.

Malheureusement, l'utilisation exclusive des utérus à des fins anatomo-pathologiques, ne nous a pas permis d'étudier les modifications du taux du glutathion utérin sur nos co-

bayes longtemps traités. Nous avons dû nous contenter des chiffres du glutathion tissulaire extra-génital chez ces animaux. Nous avons, par contre, jugé opportun de déterminer le chiffre du glutathion utérin après un traitement hormonal intensif, et de courte durée, appliqué à d'autres animaux.

COMPTE RENDU DES EXPERIENCES

Accidents intercurrents. -- Durée du traitement hormonal

Les injections de folliculine ont été, dans l'ensemble, supportées admirablement par les animaux. Nous n'avons jamais observé d'accidents locaux infectieux de l'ordre des pyométries qui, chez la souris, ont fait obstacle aux travaux de LACASSAGNE.

Par contre, quelques cobayes ont présenté des phénomènes de cachexie progressive, ayant pu déterminer la mort, ou nécessiter le sacrifice précoce de l'animal. L'autopsie montrait alors des lésions de péritonite purulente, avec congestion de la séreuse, présence de pus grumeleux dans la cavité abdominale et, dans deux cas, d'abcès miliaires du foie. Ces aspects pathologiques, quoique à un degré moindre, furent également rencontrés lors du sacrifice de cobayes apparemment sains. Il paraît s'agir d'une pseudo-tuberculose du cobaye.

Quoi qu'il en soit, cette épizootie ne semble pas retentir sur les lésions déterminées par la folliculine. Elle explique, cependant, que certains animaux aient été sacrifiés prématurément, tandis que les autres subissaient un traitement prolongé d'une durée de 4 à 7 mois 1/2.

Description de l'utérus normal de cobaye

Nomenclature

L'utérus de cobaye est bifide. Il est constitué par deux corps utérins qui se réunissent au niveau de leurs segments infé-

rieurs. La portion cervicale du myomètre est commune, mais la cavité cervicale reste double. Ainsi il existe deux cavités utérines complètes, qui débouchent dans le vagin.



FIG. 2. — Aspect normal de l'utérus de cobaye.

Dans notre exposé, nous appellerons *col* la portion commune. Les *cornes*, paires et symétriques, contiennent les cavités du corps utérin. Les cornes se continuent chacune par une trompe, dont le pavillon est au contact de l'ovaire.

Histologie

La corne utérine de cobaye présente à décrire, du centre à la périphérie :

— *La muqueuse*, formée de glandes à cellules cylindriques, pénétrant plus ou moins dans le chorion.

— *Le chorion*, formé de tissu cellulaire jeune, histiocyttaire, très vascularisé et contenant des fibroblastes.

— *Le myomètre*, disposé en deux couches : profonde, circulaire, et périphérique longitudinale, séparées par une lame celluleuse.

— *L'endothélium* de la séreuse péritonéale recouvre le myomètre.

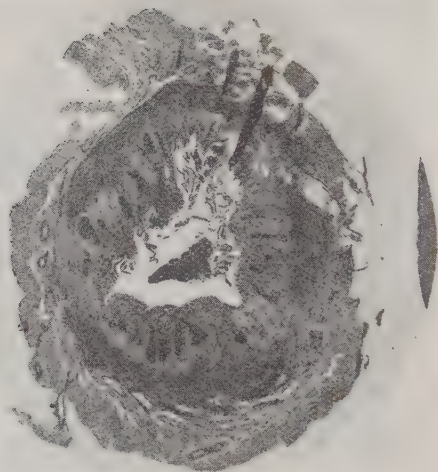


FIG. 3. — Corne utérine normale de cobaye.
Aspect histologique ($G \times 8$).

Etude analytique des observations animales

Nous étudierons les résultats obtenus sur deux séries de cobayes :

— *Série F* : 5 animaux, traités pendant une durée de 4 mois 1/2 à 7 mois 1/2, avec ou sans corps étrangers intra-utérins.

— *Série D* : 11 animaux, traités jusqu'à une durée maximum de 4 mois.

— *Des témoins* avec ou sans corps étrangers, ont également été sacrifiés, et fait l'objet d'une étude anatomique.

SERIE F

Cette série comprend cinq animaux, numérotés de F 0 à F 40. Elle a fait l'objet d'une communication sommaire avec R. MORICARD.

COBAYE F 0 (N° 6.420).

— *Traitement*. — Pas de corps étranger intra-utérin.

— Injections hebdomadaires de 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine pendant 23 semaines, soit un total de 23 mgr. en 5 mois 1/2.

— Mort par traumatisme accidentel.

Poids, mort : 335 gr.

— *Aspect de l'utérus*. — Irrégulier, très hypertrophié. Il présente un fibrome de 4 mm. de diamètre, enchâssé dans la paroi de la corne gauche. Sur la corne droite, il existe un fibrome pédiculé de 2 mm. de diamètre.

— *Aspect histologique*. — Une coupe, pratiquée au niveau de la corne droite nous montre l'existence d'un fibrome pur, sous-séreux.

COBAYE F 10 (N° 6.650).

— *Traitement*. — Injection d'une goutte de thorium dans le corps utérin et la corne droite.

— Injections hebdomadaires de 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 20 semaines, soit un total de 20 mgr. en 4 mois 1/2.

— *Aspect de l'utérus*. — Irrégulier, très hypertrophié. Sur la face antérieure, au niveau de l'isthme, 4 petits fibromes miliaires sous-séreux.

Une grosse masse à la face antérieure de l'isthme fait adhérer intimement la vessie à l'utérus et au vagin.

Sur la paroi abdominale postérieure, en dehors de l'uretère, au bord externe du psoas, on voit, à mi-distance entre le pôle inférieur du rein gauche et le promontoire, une masse fibreuse, hémisphérique, des dimensions d'un gros pois, faisant saillie sous le péritoine pariétal postérieur et adhérente au psoas.

COBAYE F 20 (N° 6.520).

— *Traitement*. — Mise en place dans l'utérus d'un fil de lin 00 dans le corps et la corne droite.

— Injections hebdomadaires de 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 32 semaines, soit un total de 32 mgr. en 7 mois 1/2.

— *Aspect de l'utérus*. — Très hypertrophié. Le plus volumineux de la série. Aucune trace des fils de lin n'est visible à la surface. Sur la face antérieure de la corne gauche, il existe un fibrome de 4 à 5 mm. de diamètre, inclus dans la paroi utérine. La région gauche de la portion utérine commune est très hypertrophiée, globuleuse. Une coupe histologique est pratiquée à son

niveau. A côté de l'ovaire droit, on découvre une masse d'aspect fibreux, d'environ 1/2 cm. de diamètre.

Enfin, plus haut, dans la fosse lombaire gauche, on note deux masses fibreuses.

— L'une du volume d'un pois, située juste au-dessous du pôle inférieur du rein.

— L'autre, de volume double de celui du rein, occupe une situation latérale, dans l'angle formé par le bord externe du rein et la paroi abdominale postéro-latérale.

— *Aspect histologique.* — Muqueuse très hyperplasique.

— Présence d'un myome sous-séreux.

— Enorme masse fibreuse, juxta-ovarienne, bien encapsulée.

COBAYE F 30 (N° 6.530).

— *Traitement.* — L'utérus ne contient pas de corps étranger.

— Injection hebdomadaire de 5 mgr. de benzoate de dihydro-folliculine, pendant 32 semaines, soit, au total, 160 mgr. de folliculine pendant la durée de 7 mois 1/2.

— *Aspect de l'utérus.* — Hypertrophie globale et régulière de l'utérus. Celui-ci présente, disséminées à sa surface, une vingtaine de petites saillies de 0 mm. 5 environ, disposées sans ordre sur le corps et les cornes.

Une coupe histologique est pratiquée au niveau de la corne gauche.

On note enfin, sur la face antérieure du rein gauche, un nodule fibreux des dimensions d'un pois, et largement adhérent au rein par sa base d'implantation.

— *Aspect histologique.* — Hyperplasie considérable de la muqueuse utérine, avec formation de cavités kystiques.

— Envahissement fibreux du chorion et de la couche musculaire circulaire.

— La couche musculaire externe, longitudinale, présente des soulèvements, qui, ça et là, donnent lieu à des éléments pseudo-tumoraux. On remarque l'existence d'un nodule, bien limité, fibreux au centre, myomateux à la périphérie.

COBAYE F 40 N° 6.440).

— *Traitement.* — Injection d'une goutte de thorium dans le corps utérin et la corne droite.

— Injection hebdomadaire de 5 mgr. de benzoate de dihydro-folliculine pendant 30 semaines, soit un total de 150 mgr. pendant la durée de 7 mois.

• — *Aspect de l'utérus.* — Relativement peu hypertrophié, mais

quelques irrégularités, et bosselures en surface. Aucun fibrome macroscopique n'est manifeste à la surface.

On trouve cependant, sur la face antérieure de l'estomac, dans la région prépylorique, au voisinage de la grande courbure, trois petits nodules d'aspect fibreux, dont les deux plus bas situés s'étendent dans la partie voisine de l'épiploon.

SERIE D

Cette série comprend 10 animaux, numérotés de D 0 à D 100.

COBAYE D 0 (N° 7.610).

— *Traitement.* — L'utérus ne contient pas de corps étranger.

— L'animal a reçu une injection hebdomadaire de 5 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 19 semaines, soit un total de 95 mgr. en 4 mois 1/2.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est, dans l'ensemble, peu augmenté de volume. Il existe sur la corne gauche, deux petites productions, sous-péritonéales, de 0 mm. 5 de diamètre. Sur la corne droite, un petit fibrome analogue. Enfin, disséminées sur toute la surface de l'utérus, on note 8 à 10 formations minuscules, réparties sans ordre. Une volumineuse *tumeur fibreuse* juxta-ovarienne adhère aux muscles de la paroi abdominale.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse est du type folliculini-que, peu hyperplasique.

— Le chorion, épaissi, est riche en fibroblastes, mais on est surtout frappé par la densité des fibres collagènes, qui, à l'état pur, forment des îlots arrondis.

— La couche musculaire profonde est le siège d'un envahissement fibreux qui dissocie les travées musculaires. Elle présente, en outre, sur le quart environ de sa circonférence, une hyperplasie, qui double, à certains endroits, son épaisseur.

— La couche musculaire externe est épaissie. En un point, les travées que la coupe intéresse transversalement, s'organisent autour d'un axe conjonctif pour constituer une élevure sous-séreuse, à large base d'implantation.

— La tumeur juxta-utérine est un fibrome pur et bien encapsulé, constitué de fibroblastes surtout abondants à la périphérie, de fibres collagènes prédominant à la partie centrale.

COBAYE D 10 (N° 7.170).

— *Traitement.* — On a introduit, dans l'utérus, 2 gouttes de dioxyde de thorium, au niveau du corps et de la corne droite.

— L'animal a reçu une injection hebdomadaire de 5 mgr, de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 19 semaines, soit une dose totale de 96 mgr. en 4 mois 1/2.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est régulièrement hypertrophié, globuleux. On note, sur la corne gauche, l'existence de 2 petites formations sous-séreuses, miliaires. Il existe, au niveau de la base d'implantation de la corne droite sur l'isthme une bosselure de 4 mm. sur 6 mm.

Enfin, on note un nodule sous-péritonéal, de 1 mm. de diamètre, sur la face antérieure de l'isthme.

Un prélèvement est pratiqué au niveau de ce dernier, aux fins d'examen histologique.

— *Aspect histologique.* — Hyperplasie des glandes du canal cervical.

— Pas de fibromyome à ce niveau.

— Une tumeur sessile fait saillie à la surface de l'utérus. Son centre, surtout collagène, contient des vaisseaux dilatés, des fibroblastes de plus en plus abondants à mesure que l'on gagne la périphérie. Ils coexistent avec des fibres musculaires. Celles-ci forment, au niveau de la zone d'implantation, une région de transition avec la couche musculaire externe, nettement hyperplasique.

COBAYE D 20 (N° 7.180).

— *Traitement.* — L'utérus contient un fil de soie 000, au niveau de l'isthme et de la corne droite.

— L'animal a reçu une injection hebdomadaire de 5 mgr, de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 10 semaines, soit un total de 50 mgr. en 2 mois.

— Il est mort précocement à la suite d'un traumatisme accidentel.

— *Aspect de l'utérus.* — La portion commune de l'utérus est augmentée de volume et inégalement bosselée. Les cornes paraissent peu modifiées. L'examen macroscopique ne permet pas d'affirmer l'existence d'un fibromyome.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse est hyperplasique et ses ramifications donnent, dans la cavité utérine, lieu à des aspects polypoïdes.

Le chorion est fibrosé, de même que la couche musculaire interne. La couche externe présente de petits soulèvements, qui ébauchent une organisation myomateuse.

COBAYE D 30 (N° 7.190).

— *Traitement.* — L'utérus ne contient pas de corps étranger.

— L'animal a reçu une injection hebdomadaire de 1 mgr. de benzoate de dihydrofolliculine, pendant 18 semaines, soit une dose totale de 18 mgr. en 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est petit, globuleux. La portion commune est courte, les cornes légèrement bosselées, mais symétriques, quelques rares nodules punctiformes sont visibles à la loupe sur la surface de l'utérus.

On effectue un prélèvement pour examen histologique au niveau de la partie moyenne de la corne gauche.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse, le chorion, sont hyperplasiques.

— Les fibroblastes envahissent le chorion, ainsi que la couche musculaire interne.

— La couche externe présente de petits soulèvements très localisés, sous-séreux.

COBAYE D 40 (N° 7.200).

— *Traitement.* — On a injecté dans l'utérus, isthme et corne droite, 2 gouttes de dioxyde de thorium.

— L'animal a reçu chaque semaine, pendant 18 semaines, une injection de 1 mgr. de benzoate de folliculine, soit un total de 18 mgr., pendant une durée de 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est peu augmenté de volume. Sur les deux cornes, on voit de minuscules productions disséminées, représentant des fibromyomes en miniature.

— On a prélevé un fragment de la corne gauche à fin d'examen histologique.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse présente des lésions typiques d'hyperplasie glandulo-kystique.

— Le chorion est hyperplasique et contient des fibres collagènes et des fibroblastes abondants; ainsi que la couche musculaire interne.

— La couche musculaire externe est très hyperplasique et présente de petits soulèvements, mais il n'existe pas de tumeur fibreuses.

COBAYE D 50 (N° 7.210).

— *Traitement.* — On a injecté dans l'utérus, isthme et corne droite, deux gouttes de dioxyde de thorium.

— L'animal a reçu chaque semaine, pendant 5 semaines, une injection de 1 mgr. de benzoate de folliculine, soit une dose totale de 5 mgr., pendant la durée de un mois.

Il a été sacrifié précocement pour un état de cachexie progressive avec asthénie. L'autopsie révéla des lésions de péritonite purulente chronique.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est augmenté de volume, mais sa forme générale est conservée.

— Il n'existe pas de tumeur macroscopique.

COBAYE D 60 (N° 7.220).

— *Traitement.* — On a injecté dans l'utérus, isthme et corne droite, deux gouttes de dioxyde de thorium.

— Le cobaye a reçu chaque semaine, pendant 18 semaines, une injection de 1 mgr. de benzoate de folliculine, soit une dose totale de 18 mgr., pendant la durée de 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est peu augmenté de volume. On note, disséminées sur les cornes, la présence de 15 à 20 petites tumeurs sous-séreuses de 1/2 millimètre environ de diamètre.

— On a prélevé un fragment de la corne droite.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse est le siège d'une hyperplasie kystique.

— Le chorion est fibrosé. La couche musculaire interne a subi une hyperplasie considérable.

— La couche musculaire externe, très hyperplasique, présente de petits soulèvements qui, en un point de la coupe, vont jusqu'à réaliser une ébauche d'organisation pseudo-tumorale.

COBAYE D 70 (N° 7.230).

— *Traitement.* — L'utérus contient, au niveau de l'isthme et de la corne droite, un fil de soie 000.

— L'animal a reçu, pendant 18 semaines, une injection hebdomadaire de 1 mmgr. de folliculine, soit une dose totale de 18 mgr. pendant la durée de 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est régulièrement augmenté de volume.

— Il existe, disséminés à la surface des deux cornes, 6 à 7 petits nodules sous-séreux de 0 mm. 5 environ de diamètre.

— On prélève un fragment de la corne droite pour examen histologique.

— On note l'existence d'une tumeur de la fosse lombaire gauche, d'aspect fibreux.

— *Aspect histologique.* — Muqueuse hyperplasique, avec prolongements polypoides et présence de dilatations glandulaires, dont plusieurs ont subi la dégénérescence kystique. Les prolongements glandulaires pénètrent les couches profondes du chorion.

— Chorion très hyperplasique. Sur la moitié droite de la coupe,

cette hyperplasie est considérable et crée une déformation de la lumière utérine. Il s'agit d'une fibrose extrêmement dense, où s'intriquent fibroblastes et fibres collagènes, chacun de ces deux éléments dominant suivant les endroits.

— Des fibres musculaires lisses, en continuité avec les fibres de la couche musculaire profonde, circulaire, pénètrent cette zone de fibrose. On y trouve de nombreuses dilatations vasculaires.

— La partie supérieure de la coupe montre une organisation particulière de la couche musculaire longitudinale. Celle-ci présente une hyperplasie segmentaire, et sur l'étendue du quart de la circonférence, se détache de la couche musculaire profonde. Il s'ensuit une série de prolongements autour d'un axe conjonctivo-vasculaire, réalisant un aspect tumoral, visible à l'œil nu sur la pièce entière.

COBAYE D 90 (N° 7.240.)

— *Traitement.* — On a introduit, dans la paroi utérine de l'isthme et de la corne droite, un fil de catgut 00.

— L'animal a reçu, pendant 18 semaines, une injection hebdomadaire de 1 mgr. de benzoate de folliculine, soit une dose totale de 18 mgr. en 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est volumineux, irrégulièrement bosselé.

— Il existe, au niveau de l'origine de la corne gauche, un fibrome interstitiel de 1 cm. 5 de dimensions. Une tumeur moins volumineuse, à l'origine de la corne droite, fait l'objet d'un prélèvement à fin d'examen histologique.

— Plusieurs petits nodules, sous-sereux, enfin, sont disséminés au niveau des cornes.

— Il existe, de plus, une tumeur para-ovarienne gauche qui fait adhérer l'ovaire au pôle inférieur du rein.

— *Aspect histologique.* — Hypertrophie d'ensemble de la corne utérine.

— La muqueuse est hyperplasique, et certains de ses prolongements subissent la dégénérescence kystique.

— Le chorion, très épaissi, contient un abondant tissu collagène. A la partie supérieure de la coupe, il est pénétré par des fibres musculaires issues de la couche musculaire profonde du myomètre. On y voit de nombreuses dilatations vasculaires.

— Le myomètre est le siège d'altérations importantes :

— hyperplasie de la couche musculaire interne, qui pénètre le chorion de la muqueuse ;

— modifications considérables de la couche externe, qui,

sur toute la circonférence de la coupe, présente un aspect ondulé, pouvant parfois simuler un décollement artificiel de cette tunique musculaire. Mais la partie supérieure de la coupe qui montre une organisation des soulèvements de la couche musculaire externe, autour d'axes conjonctivo-vasculaires, permet de penser qu'il s'agit bien d'un phénomène spontané.

— La tumeur de la fosse lombaire droite est volumineuse, fibreuse, développée au voisinage du pôle inférieur du rein ; elle apparaît à la partie inférieure de la coupe. A l'angle inféro-externe, il existe une adhérence entre la masse néoformée et la capsule du rein. La tumeur, essentiellement fibreuse, est cependant parcourue par de larges travées de fibres musculaires lisses. Sa partie toute supérieure se continue par un lobule graisseux.

COBAYE D 100 (N° 7.250).

— *Traitement.* — L'utérus contient, au niveau de l'isthme et de la corne droite, une boucle de fil de lin 00.

— L'animal a reçu, pendant 18 semaines, une injection hebdomadaire de 1 mgr. de benzoate de folliculine, soit un total de 18 mgr. pendant la durée de 4 mois.

— *Aspect de l'utérus.* — L'utérus est volumineux, régulièrement hypertrophié.

— On distingue, disséminés sur les cornes et la partie antérieure de l'isthme, huit à dix petits fibromes nodulaires sous-séreux, de 0,5 à 1 mm. de diamètre. On prélève la portion initiale de la corne droite, pour examen histologique.

— L'ovaire gauche est fixé à la paroi abdominale postérieure (psoas) par une masse fibreuse, développée à son voisinage, et nettement indépendante de la glande.

— *Aspect histologique.* — La muqueuse présente des lésions d'hyperplasie glandulaire kystique.

— Le chorion est épaissi et fibrosé.

— On note l'existence d'une tumeur intramurale, développée en pleine partie moyenne du myomètre, et marquée par un soulèvement de la séreuse à son niveau. Cette tumeur est essentiellement fibreuse. A sa périphérie, les fibroblastes pénètrent au milieu des plages de fibres du muscle utérin, qui dégénèrent peu à peu à mesure que l'on s'approche de la tumeur.

— Le centre du nodule fibreux est occupé par une volumineuse cellule géante, à noyaux périphériques.

— La cellule géante, elle-même, est centrée sur un corps étranger, coloré en jaune par le safran, et qui représente le fil de lin introduit dans la corne utérine droite.

RESULTATS D'ENSEMBLE

I. -- REALISATION DES FIBROMES

L'étude de nos résultats expérimentaux nous a permis de mettre en évidence, chez les animaux traités, la présence de fibromes macroscopiques multiples. Les uns siègent sur l'utérus, les autres sont retrouvés au voisinage de l'appareil génital, ou même à distance dans l'abdomen.

Nous nous proposons ici d'étudier les caractères de ces tumeurs utérines et extra-utérines.

FIBROMES UTERINS

1. -- Aspect macroscopique

Tous nos documents photographiques montrent l'importance de l'hypertrophie habituellement obtenue, au niveau de l'utérus du cobaye traité par administration continue et prolongée d'hormone folliculaire.

Cette hypertrophie est souvent considérable, l'utérus atteignant aisément des dimensions 5 à 6 fois supérieures à celles du cobaye témoin. Dans quelques cas, cependant, elle demeure modérée (F 40, D 20, D 30), sans qu'il soit possible d'incriminer un traitement hormonal trop faible, ou surtout trop bref (comme ce fut le cas pour le cobaye D 50, qui fut victime d'un traumatisme accidentel après 5 semaines de traitement).

L'augmentation de volume intéresse, dans la règle, la totalité de l'organe : partie commune, et cornes.

— NOMBRE DE TUMEURS.

Quant aux tumeurs obtenues, leur nombre est variable : tantôt unique, le fibrome est habituellement multiple, et dans les cas les plus typiques, on peut compter jusqu'à trente petites productions miliaires, réparties sans ordre sur toute la surface de l'utérus.

— SIÈGE.

Les fibromes sont distribués, semble-t-il, au hasard sur l'utérus. Tantôt au niveau des cornes, dont l'origine peut être enflée en olive, tantôt sur la face antérieure de l'isthme et du col, et pouvant alors adhérer largement à la vessie et au vagin. Lorsque les tumeurs, enfin, sont multiples, elles sont assez régulièrement réparties à la surface de l'organe.

— DIMENSIONS ET FORME.

Les fibromes réalisent parfois des bosselures, de 0,5 à 1 cm. de diamètre, semblant largement enchâssées dans la paroi musculaire de l'utérus, et faisant saillie à la surface (fig. 4, 5, 6).

D'autres fois, punctiformes, ils sont difficiles à voir à l'œil nu et peuvent présenter une ébauche de pédiculisation (fig. 7, 8, 9, 10).

Plus rarement, enfin (cobaye F 0), une petite masse fibreuse, du volume d'un pois, est reliée par un fin pédicule à la surface de l'utérus (fig. 4).

— *Au total*, depuis le fibrome unique, pédiculé sous-péritonéal, jusqu'à l'utérus polymyomateux, en passant par les tumeurs enchâssées, les aspects observés expérimentalement réalisent les différents types de myomes observés, chez la femme, en clinique.



FIG. 4.



FIG. 5.



FIG. 6.

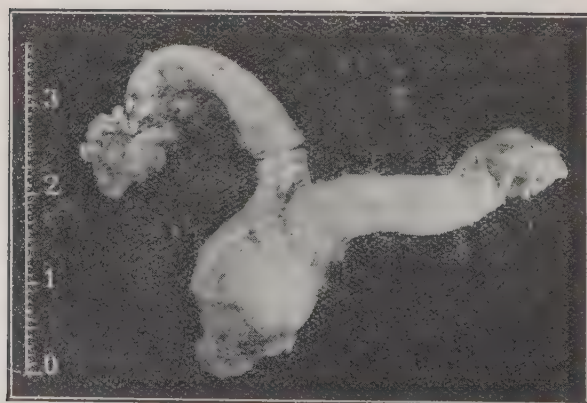


FIG. 7.



FIG. 8.



FIG. 9.



FIG. 10.

2. -- La fréquence des tumeurs observées

Sur 15 animaux traités, 13 présentaient, sur l'utérus, des fibromes encapsulés, soit une proportion de 87 % de résultats positifs.

Parmi les deux cobayes dont les utérus ne portaient pas de fibrome, l'un (D 50), victime d'un traumatisme accidentel, ne peut être traité que pendant 5 minutes.

Le deuxième, au contraire (F 40), subit un traitement très prolongé (30 semaines) et intensif (150 mgr. de folliculine). Peut-être, pour expliquer l'échec, faut-il incriminer la présence des ovaires (A. LIPSCHÜTZ et L. VARGAS) : mais aucun de nos cobayes en expérience n'avait été castré. D'autre part, nous avons trouvé, sur cet animal, 3 nodules au niveau de la grande courbure de l'estomac. Il semble donc légitime de considérer comme quasi-constante la formation des tumeurs utérines.

— INFLUENCE DE LA DOSE D'HORMONE.

— Une dose importante ne paraît pas nécessaire à l'obtention des fibromyomes : avec 18 mgr., nous avons constamment, à un cas près, obtenu des tumeurs macroscopiques.

La constance de ces résultats doit être opposée au faible pourcentage obtenu par W. O. NELSON : sur 32 cobayes, cet auteur obtient 6 fibromes seulement, par un traitement continu d'une durée de 2 à 10 mois.

— Peut-être alors, dans la comparaison des résultats, faut-il considérer les doses de folliculine administrées par semaine, NELSON ne faisait à ses animaux que 144 U.I., soit 0,14 mgr. de colliculine, en deux injections. Il s'agit là d'une dose 6 fois plus faible que les moins fortes des doses par nous injectées.

— Il semble donc nécessaire, pour obtenir des résultats constants, d'injecter une dose suffisante d'hormone. Une dose massive, par contre, paraît inutile. Dans nos résultats, nous n'avons pas de différence notable entre les animaux qui, chaque semaine, reçoivent 1 mgr. et ceux à qui l'on injecte 5 mgr. d'hormone.

— INFLUENCE DE LA DURÉE DU TRAITEMENT HORMONAL.

En augmentant progressivement, à partir d'une dose d'entretien minimum, si les résultats obtenus paraissent inchangés, il n'en est pas de même du facteur « durée » du traitement hormonal.

A l'exception d'un seul, les cobayes (Série F) traités pendant plus de 4 mois 1/2 présentaient des fibromes utérins macroscopiques.

Parmi les autres (Série D), si les fibromes sont aussi constamment notés pour une durée de traitement de 4 mois, un animal traité pendant 2 mois (D 20) présentait des tumeurs invisibles à l'œil nu, mais manifestes histologiquement.

Enfin, la comparaison des observations met en évidence des différences de développement notables, suivant la durée du traitement folliculinique.

En résumé, la durée du traitement semble être le facteur tumorigène principal. Et nous pouvons dire, d'après nos résultats, et en concordance absolue avec ceux de W. O. NELSON, qu'un *traitement prolongé et continu* est nécessaire pour obtenir la production de fibromyomes. La dose totale d'hormone ne joue qu'un rôle secondaire, à condition que l'on reste au-dessus d'une quantité suffisante de folliculine.

3. -- Etude histologique

Nous avons étudié, sur des coupes histologiques, les caractères tissulaires des tumeurs sous-séreuses de l'utérus.

Nous avons aussi pu mettre en évidence des réactions fibreuses, et même la formation de fibromes au niveau du chorion.

Enfin les coupes en série nous ont permis d'étudier le comportement du myomètre au niveau des corps étrangers qui y étaient introduits : le problème de la localisation artificielle des fibromes.

Tels sont les trois chapitres principaux que nous étudierons ici. Nous terminerons par une étude des modifications connexes de l'utérus, sous l'influence du traitement hormonal.

LES FIBROMES SOUS-SEREUX

De beaucoup les plus fréquentes, ces tumeurs donnent à l'utérus son aspect bosselé : elles sont macroscopiques.

— SIÈGE. — La tumeur est développée à la surface même de l'utérus, recouverte par l'endothélium de la séreuse péritonéale. Sa forme dépend surtout de ses dimensions : le plus souvent à contours réguliers, faisant à la surface de l'utérus une saillie semi-circulaire à la coupe (fig. 11, 12, 13), parfois beaucoup plus volumineuse, et réalisant en dehors de la couche externe, longitudinale, du myomètre, une plage de tissu néoformé plus épaisse que la paroi normale de l'utérus (fig. 14).

— STRUCTURE. — La masse de la tumeur est de constitution fibreuse. Tantôt les éléments cellulaires dominant ; les fibroblastes, très nombreux, peuvent donner lieu à des grou-

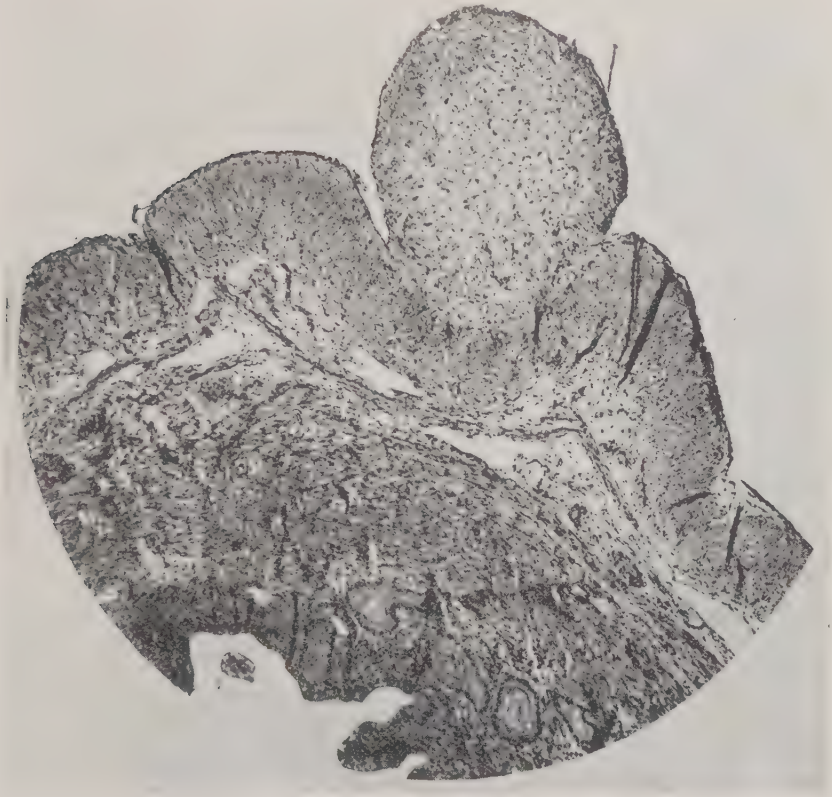


FIG. 11. — Fibromyome pédiculé sous-séreux.
Centre fibreux. Fibres musculaires à la périphérie.
Hyperplasie simple de la muqueuse. Aspects polypoides (G×44).

pements rappelant les classiques tourbillons. Ailleurs, les fibres collagènes prédominent et réalisent des plages d'une forte densité.

Mais il existe aussi des fibres musculaires lisses. Celles-ci, du reste, avaient été vues par W. O. NELSON. Elles sont habi-

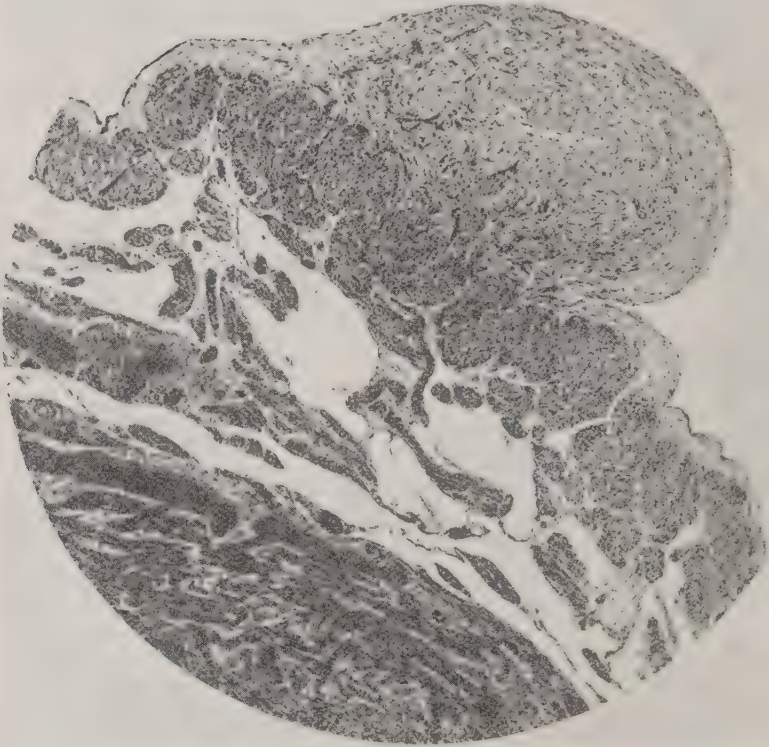


FIG. 12. — Fibrome à large base d'implantation, de siège sous-séreux.
Quelques fibres musculaires à la périphérie.
Hyperplasie localisée de la couche externe du myomètre.
Fibrose sous-endothéliale autour de l'implantation de la tumeur
(G×140).

tuellement localisées à la périphérie de la tumeur, et aussi bien du côté péritonéal qu'au niveau de l'implantation sur le myomètre. Leur orientation est circulaire. Enfin, elles peu-

vent être retrouvées au centre de la tumeur, mais elles sont souvent difficiles à différencier des fibrocytes.

La présence de ces fibres lisses permet donc, le plus sou-



FIG. 13. — Fibrome sous-péritonéal enchassé dans la couche externe du myomètre, refoulée en dedans.

Développement extrême des vaisseaux dans la partie centrale de la tumeur ($G \times 63$).

° vent, de parler de fibromyomes, en spécifiant que toujours l'élément fibreux est prédominant. Certaines tumeurs, cependant, sont des fibromes purs.



FIG. 14. — Gros fibrome sous-péritonéal partiellement intéressé par la photographie.
 Forte hyperplasie de l'endomètre.
 Présence d'hématies dans la lumière de la cavité utérine.



FIG. 15. — Volumineuse tumeur fibreuse développée sur la face antérieure du col. Pédiculisation. Clivage par une travée de fibres musculaires.
 Petit nodule juxtaposé.
 Hyperplasie de l'épithélium papillaire ($G \times 10$).

— VAISSEAUX. — Les vaisseaux sont, dans la règle, abondants et bien formés. Ils sont parfois le siège de dilatations, et créent alors de larges espaces lacunaires.

— LIMITATION. — La limite entre la tumeur et le myomètre est aisément reconnue lorsque l'on examine une tu-

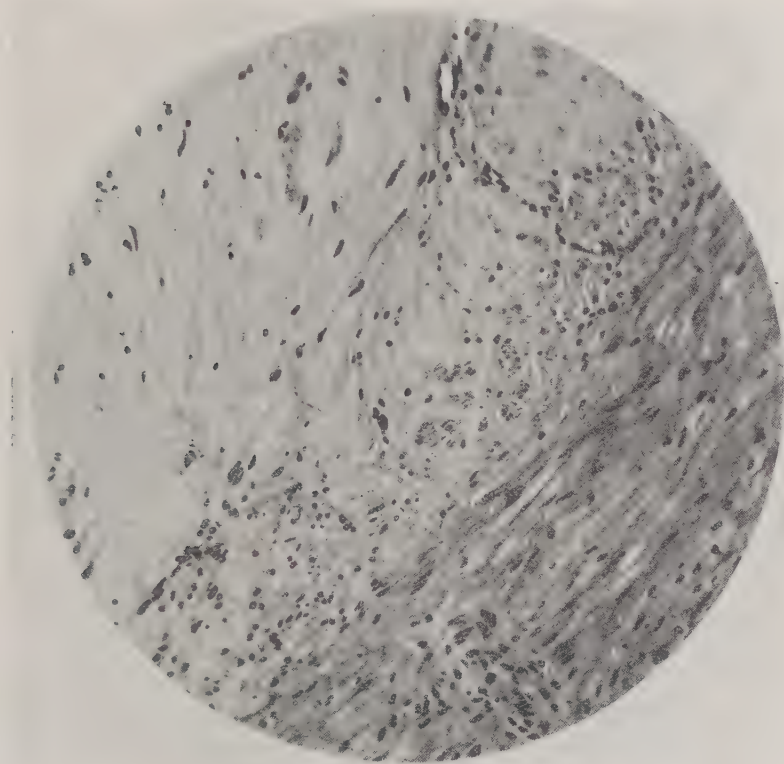


FIG. 16. — Aspect de la figure 14 à un plus fort grossissement : zone de séparation de la tumeur et du myomètre. Développement important de vaisseaux.

meur purement fibreuse. Il existe, en effet, une capsule très dense et riche en fibroblastes (fig. 16).

La limitation est beaucoup moins nette lorsqu'à la périphérie de la tumeur existent des fibres musculaires lisses

nombreuses. Cependant jamais le tissu fibreux n'envahit par infiltration la couche externe du muscle utérin.

— *Au total*, les tumeurs macroscopiques réalisent des fibromyomes et des fibromes sous-séreux, bien encapsulés. Elles se différencient des fibromyomes de la pathologie humaine par l'inversion du rapport du tissu fibreux au tissu musculaire.

LES FIBROMES SOUS-MUQUEUX

Caractères histologiques normaux du chorion de la muqueuse

A l'état normal, le chorion est constitué par du tissu cytogène abondant, contenant de nombreux fibroblastes, mais dépourvu de tissu collagène. Les vaisseaux y sont abondants.

Nettement séparé du myomètre, la limitation en est moins nette avec la muqueuse ; durant le stade folliculinique du cycle menstruel, on trouve des culs-de-sac glandulaires jusque dans les couches les plus profondes du chorion.

Les lésions diffuses du chorion

Après traitement prolongé par le benzoate de folliculine.

— L'ÉPAISSISSEMENT est constant, et responsable, pour la plus grande part, de l'augmentation globale du volume de l'utérus.

— LA NATURE DU TISSU est modifiée, par envahissement massif du cytogène par des éléments conjonctifs nouveaux :

— les fibroblastes sont abondants ;

— les fibres collagènes prédominent, par leur nombre, leur abondance.

Cette fibrose du chorion, retrouvée d'une façon quasi-constante sur nos coupes, avait été notée par LACASSAGNE chez la lapine, comme le stade initial d'une fibrose généralisée à

toutes les tuniques de l'utérus. C'est la présence et l'abondance de la prolifération du collagène, normalement absent dans la sous-muqueuse, qui en constitue le caractère histologique principal (fig. 17).

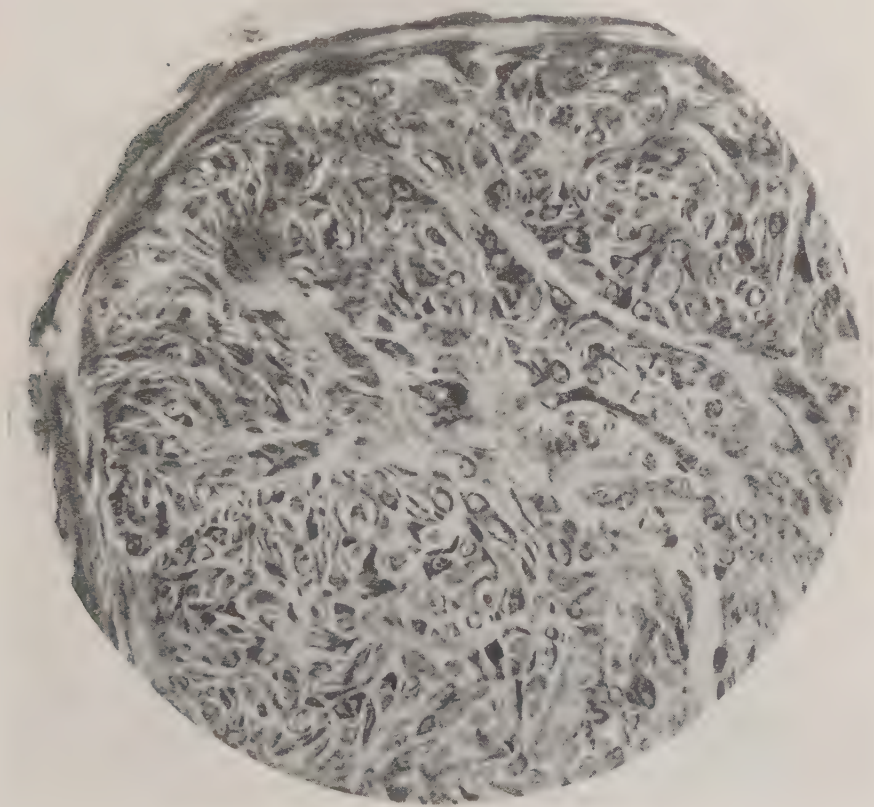


FIG. 17. — Vue de détail d'une plaque choriale fibrosée.
Fibroblastes et collagènes.
Nombreux vaisseaux (G×390).

— LA STRUCTURE enfin, peut présenter des détails intéressants. En certains points les fibroblastes s'organisent et circonscrivent une zone circulaire contenant du tissu collagène. Un groupement de plusieurs de ces figures, sur la coupe au faible grossissement, a l'aspect d'une plaque aréolaire.

Ainsi se trouvent formés de *petits nodules* fibromateux.

Leur existence n'a pas échappé à W. O. NELSON, et cet auteur va même jusqu'à les considérer comme les stades initiaux de tumeurs fibreuses plus volumineuses.



FIG. 18. — Vue d'ensemble d'une corne utérine très augmentée de volume.

Hyperplasie kystique typique de l'endomètre, avec polypes. Fibrose du chorion.

Hyperplasie localisée de la couche musculaire interne.

Hyperplasie et soulèvement localisés de la couche externe (G×18).

Peut-être l'augmentation du diamètre des vaisseaux que l'on rencontre à leur voisinage constitue-t-elle un argument en faveur de cette opinion.

— TENDANCE ENVAHISSANTE. — Mais la fibrose du chorion ne reste pas limitée à ce tissu. En dedans, il est pénétré dans toute son épaisseur par des prolongements de la mu-



FIG. 19. — Mêmes aspects que sur la figure précédente. Remarquer la fibrose considérable du chorion et l'aspect de la couche externe du myomètre ($G \times 18$).

queuse, parfois dilatés en kystes. En dehors, il pénètre la couche musculaire interne, elle aussi hyperplasique, mais bientôt dissociée par les fibroblastes d'origine choriale.

Parfois cependant, les fibres les plus internes du myomètre prolifèrent à leur tour, peuvent venir pénétrer le chorion, formant, à l'union des deux tuniques, une zone d'hyperplasie fibro-musculaire (fig. 18 et 19).

— *Au total*, le chorion est le siège d'altérations précoces et importantes, les unes diffuses (fibrose), les autres réalisant des néoformations nodulaires, des fibromes.

Essai d'interprétation des lésions du chorion

Le stade initial paraît représenté par les petits nodules fibreux déjà étudiés : centre collagène dur, fibroblastes à la périphérie, organisés suivant une direction circulaire ; les nodules se groupent, s'étendent, donnent lieu à une énorme hypertrophie du chorion, qui ensuite pénètre et envahit la couche musculaire circulaire. Celle-ci est parfois hypertrophiée au contact de la fibrose choriale.

Peut-être pourrait-on envisager, à l'origine de cette fibrose, certaines lésions d'ordre hormonal, bien mises en évidence par COURRIER et KEHL. Ces auteurs opèrent sur la lapine en phase lutéinique, artificiellement préparée par le procédé de la pseudo-gestation. L'injection de fortes doses de folliculine (0,2 à 0,5 mgr. en 8 jours) empêche la formation de la dentelle utérine, et provoque une congestion utérine intense, suivie de *ruptures vasculaires* et de dégénérescence. La muqueuse est oedématiée, hémorragique. Des plages de nécrose étendue apparaissent dans le chorion, le myomètre, dues, sans doute, aux ruptures des vaisseaux. Enfin, on constate une hypertrophie remarquable des parois vasculaires de la plus grande partie des artères de l'utérus.

Tels sont les faits. La cicatrisation fibreuse de ces plages de nécrose pourrait-elle justifier la fibrose envahissant le chorion ? Peut-être, à condition de retrouver les lésions vasculaires invoquées par cet auteur. Or, dans nos préparations, les vaisseaux sont quelquefois dilatés, mais abondants et bien formés. Il faudrait alors admettre que la nécrose, phénomène

primitif, a complètement laissé place à l'envahissement conjonctivo-néovasculaire, toute persistance de la lésion primitive ayant disparu.

LES FIBROMES INTERSTITIELS

Les fibromes interstitiels ont été beaucoup plus rarement notés : ils sont, en effet, inappréciables sur l'utérus entier, et, comme les lésions du chorion, demeurent du domaine de l'histologie.

Leur caractère fondamental est leur localisation exclusive autour d'un corps étranger introduit dans la paroi utérine. Aussi nous paraît-il plus juste d'étudier ici la destinée de ces corps étrangers utérins, chez les animaux témoins et folliculinisés, et la réaction du myomètre à leur contact.

LOCALISATION PROVOQUEE DES FIBROMES EXPERIMENTAUX

Nous étudierons successivement la réaction du muscle utérin vis-à-vis du dioxyde de thorium, d'une part, et des fils non résorbables, d'autre part ⁽¹⁾.

Réaction vis-à-vis du dioxyde de thorium

1° MODIFICATIONS STRUCTURALES.

Nous avons suivi, par des clichés radiologiques avant et après traitement, la disposition relative des particules métalliques. Une telle recherche n'a permis de noter aucune modification qui puisse faire supposer un remaniement structural important de la paroi utérine.



FIG. 20.

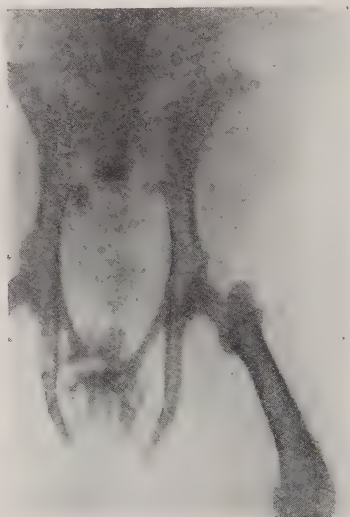


FIG. 21.

Clichés montrant l'ombre radiologique du thorium, avant (fig. 20) et après (fig. 21) administration de folliculine.

(1) Le catgut n'a naturellement pas laissé de traces appréciables.

Il a, par contre, été possible de constater une augmentation assez régulière de l'ombre radiologique, ainsi qu'en viennent témoigner les deux clichés (fig. 20 et 21) pratiqués chez le même cobaye en cours de traitement hormonal à 3 mois d'intervalle.

Et cette substance, avérée paracancérigène, ne semble pas avoir déterminé, à son contact, de réaction tumorale ni même inflammatoire.

Il ne faut voir là qu'un test radiologique de l'énorme augmentation de la masse utérine, vérifiée anatomiquement.

2° RÉACTIONS HISTOLOGIQUES.

Aucun détail histologique, sur les coupes en série, n'est venu révéler la présence du corps métallique.

Rôle localisateur des fils

Les utérus, dans lesquels des fils non résorbables avaient été introduits, ont été examinés systématiquement.

1° CHEZ L'ANIMAL TÉMOIN, non folliculinisé, on retrouve intacte, à la surface de l'utérus, la boucle nouée à l'extérieur. L'examen histologique met en évidence une réaction macrophagique au contact du corps étranger. Celui-ci est repris par une cellule géante et subit un début de désintégration, visible sur les micrographies (fig. 22).

Mais, fait capital, la réaction de défense reste purement giganto-cellulaire : aucune prolifération cellulaire, aucune réaction fibreuse, ne peut être mise en évidence chez cet animal, dont l'utérus a conservé un volume normal.

2° CHEZ L'ANIMAL SOUMIS AU TRAITEMENT folliculinique : il en va bien différemment.

De même que chez le témoin, le corps étranger occupe la

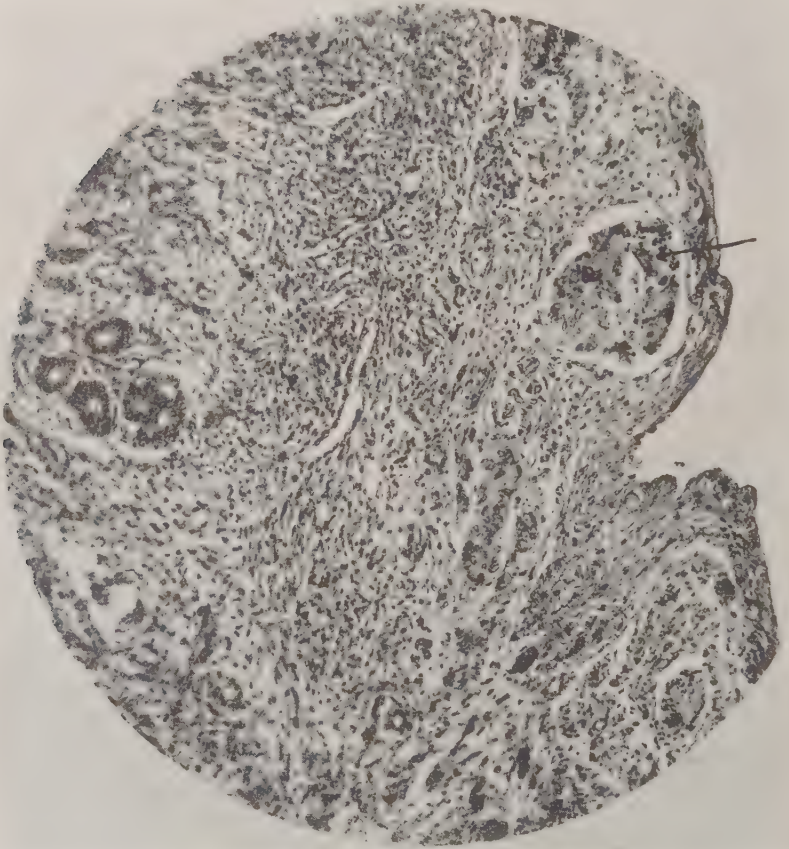


FIG. 22. — Réaction macrophagique autour d'un corps étranger chez un cobaye témoin.

Noter l'absence complète de fibrose (G×140).

partie centrale d'une cellule géante. Par contre, cette cellule devient le centre d'une formation tumorale, qui siège en plein myomètre, et réalise un nodule fibreux interstitiel (fig. 23 et 24).

L'aspect cytologique de ces tumeurs interstitielles est celui des fibromes sous-séreux : association de fibrocytes et de collagène, fibres musculaires lisses à la périphérie, limitation

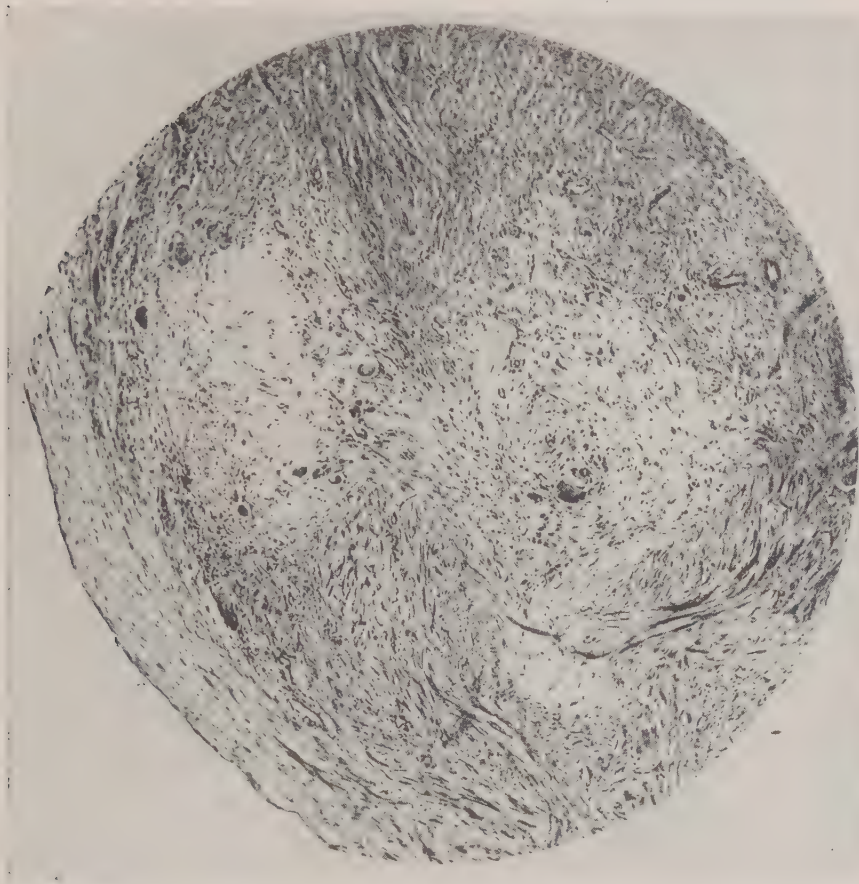


FIG. 23. — Comparer avec la figure précédente : chez le cobaye folliculinisé, forte prolifération fibreuse autour du corps étranger, lui-même repris par une cellule géante.

Diffusion du processus sclérogène au sein même du myomètre (G $\times$ 140).

sans grande netteté : il n'existe alentour aucune réaction du myomètre, que, par endroits, la tumeur paraît devoir infiltrer.

Nous donnons ici plusieurs microphotographies, qui montrent la différence de comportement du muscle utérin autour du corps étranger, suivant que l'animal a subi, ou non, un traitement folliculinique.

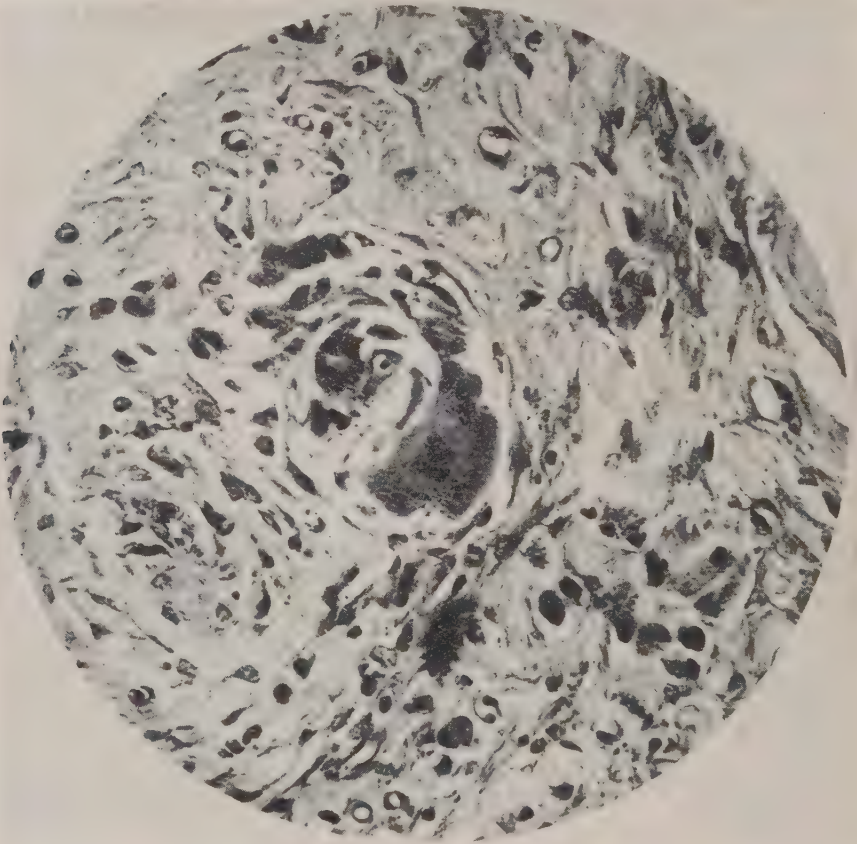


FIG. 24. — Vue de détail de la figure précédente, montrant le centre de nodule fibreux, le corps étranger et les cellules géantes (G×390).

Par ailleurs, cette prolifération tumorale autour d'un corps étranger coexiste sur le même utérus avec des fibromes développés sans ordre apparent à la surface de l'organe.

En conclusion : La folliculine, dans nos expériences, a été nécessaire à l'éclosion des fibromes : les corps étrangers introduits dans l'utérus n'ont pas un rôle déterminant, mais une action purement localisatrice. Celle-ci est indéniable, et d'autant plus nette que le développement de fibromes interstitiels n'a pu être constaté qu'au voisinage exclusif de ces agents localisants. Le traitement hormonal, isolé, n'a pu donner lieu à la production de tumeurs que sous la séreuse, d'une part, dans le chorion de la muqueuse, d'autre part.

LES LÉSIONS CONNEXES DE L'UTERUS

A côté de la production des fibromes, il convient d'exposer, avec moins de détails, des modifications plus banales que l'administration prolongée de folliculine a pu produire au niveau de l'utérus.

Nous avons insisté sur l'énorme hypertrophie de l'organe, qui se juxtapose à la formation des tumeurs. Nous avons montré que le développement du chorion justifiait cette hypertrophie, pour la plus grande part. Celle-ci est due aussi aux altérations de la muqueuse et aux modifications du myomètre.

L'endomètre

La muqueuse utérine a réagi d'une façon constante au traitement hormonal, suivant le mode hyperplasique. Et l'on sait, aussi bien expérimentalement (Ed. ALLEN, LACASSAGNE) qu'en pathologie humaine, que l'hyperplasie de l'endomètre est constamment une lésion d'ordre hyperfolliculinique.

Les culs-de-sac glandulaires augmentent d'abondance, se resserrent, pénètrent largement le chorion jusqu'à la couche profonde du myomètre. Certains parmi les culs-de-sac s'élargissent, se dilatent, en même temps que leur épithélium s'aplatit. Il s'ensuit la formation de cavités kystiques, parfois

très volumineuses, et dont un nombre parfois considérable peut exister sur une préparation (voir fig. 17 et 18).

Enfin le développement de la muqueuse peut devenir encore plus marqué lorsque, du côté de la lumière utérine, elle pousse des prolongements, irréguliers, anfractueux, quelquefois véritables polypes muqueux où l'épithélium cylindrique entoure un stroma conjonctif jeune.

D'où les aspects que nous avons rencontrés, d'hyperplasie glandulaire simple, d'hyperplasie kystique, d'hyperplasie polypoïde. Quels qu'aient été les aspects de la muqueuse, la lumière utérine contenait souvent du sang : métrorragie en relation certaine avec les lésions de l'endomètre.

Ajoutons que les glandes du canal cervical sont elles aussi hyperplasiques et ont subi en certains endroits la métaplasie malpighienne. Enfin nous avons retrouvé la kératinisation de la muqueuse vaginale, qu'Ed. ALLEN avait mise en évidence.

Myomètre

Le muscle utérin subit une hyperplasie et des modifications structurales.

1° **HYPERPLASIE.** — Celle-ci intéresse les deux couches musculaires, surtout la couche superficielle, longitudinale. Néanmoins, en certains endroits, la couche musculaire profonde circulaire est le siège d'un épaissement considérable, qui double ou triple son volume, sur une étendue correspondant à la sixième ou la cinquième partie de la circonférence de la corne utérine intéressée.

Ajoutons que, dans bien des cas, cette couche musculaire profonde subit une dégénérescence, pénétrée par les fibroblastes qui, à partir du chorion, infiltrent le myomètre. Dans certaines coupes, la couche musculaire profonde n'est plus représentée que par des plages de fibres musculaires lisses, clairsemées au milieu d'un abondant tissu fibroblastique.

2° **MODIFICATIONS STRUCTURALES.** — Elles atteignent la couche musculaire externe. A l'état normal, celle-ci est sé-

parée de la couche profonde par une mince lame celluleuse.

Au niveau des zones d'hyperplasie, la couche musculaire superficielle se soulève, comme si elle était devenue trop grande pour entourer le reste de l'utérus (fig. 17 et 18). Elle

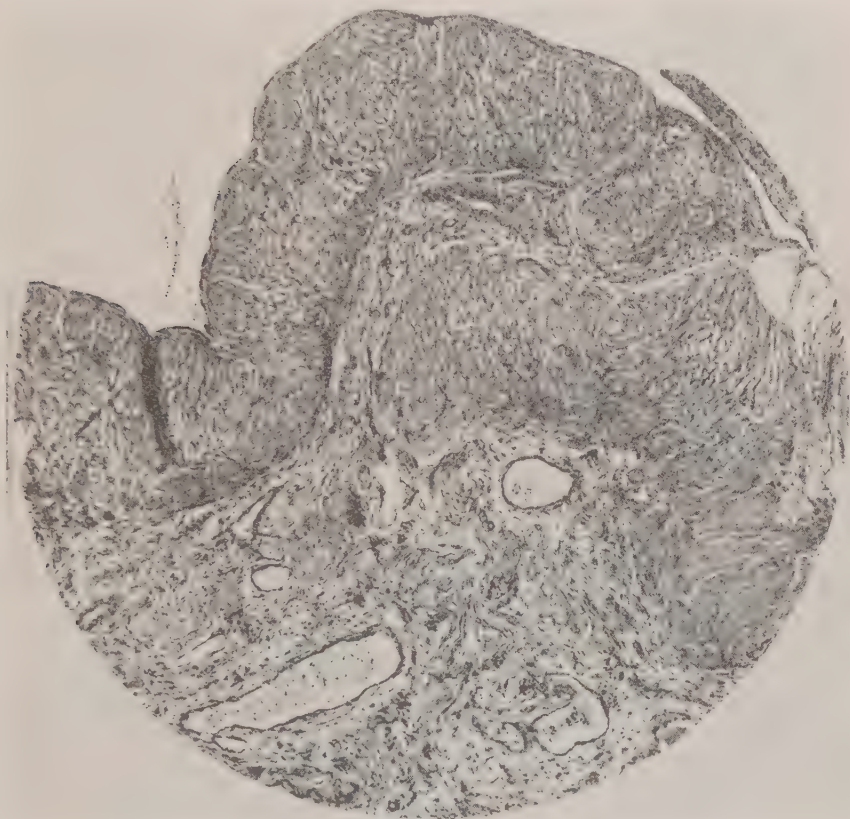


FIG. 25. — Vue de détail d'un fragment de la figure 18.

Hyperplasie segmentaire et organisation de la couche externe du myomètre.

Hyperplasie et hypervascularisation de la couche celluleuse intermusculaire ($G \times 140$).

présente donc une ondulation qui augmente, et détermine enfin un véritable pelotonnement. Ainsi se trouve réalisé un bourrelet, dans lequel intervient aussi la couche celluleuse intermusculaire. Celle-ci prolifère, s'hyperplasia. Elle appa-

raît richement vascularisée, et forme un axe vasculo-conjunctif au bourrelet que forment alentour les faisceaux musculaires hyperplasiques (fig. 25).

Il ne faut, sans doute, voir dans ces faits que le résultat d'une organisation spéciale, d'ordre mécanique, et due à la seule hyperplasie localisée du myomètre. Les différents stades évolutifs en peuvent être suivis sur plusieurs préparations.

FIBROMES EXTRA-UTERINS

La fibromatose utérine, déterminée chez le cobaye, par un traitement continu et prolongé par le benzoate de folliculine, s'accompagne de localisations extra-utérines, qui s'étendent au péritoine pelvien, mais sortent aussi de la sphère génitale pour atteindre, en pratique, toute l'étendue de la cavité abdominale.

Localisations

Le siège possible des lésions extra-génitales est extrêmement variable. Nous envisagerons successivement les tumeurs de la région génitale et celles qui en sont nettement distantes (fig. 26).

Un type très fréquent est réalisé par les tumeurs juxta-ovariennes. Elles se développent sous le péritoine, de la fosse lombaire, adhérent à l'ovaire ou à la trompe, ou en restent distinctes (fig. 27).

Elles contractent des rapports variables avec le rein dont elles peuvent atteindre le pôle inférieur.

Nous avons trouvé une tumeur de la cloison vésico-vaginale développée sous le péritoine pré-utérin. Des localisations rétro-utérines ont aussi été décrites (LIPSCHÜTZ et collaborateurs).

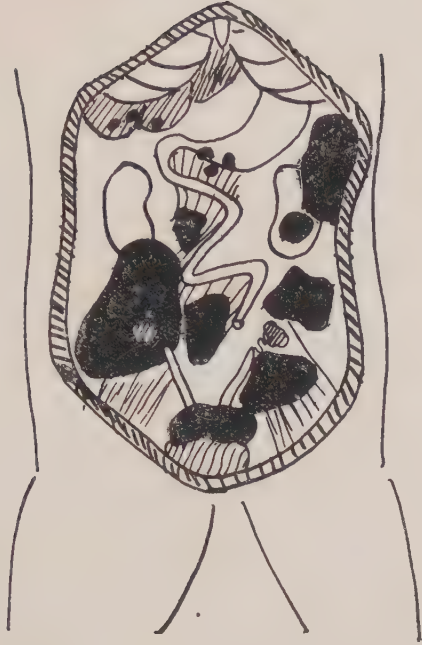


FIG. 26. — Schéma destiné à montrer les localisations extra-utérines les plus fréquemment observées.



FIG. 27. — Grosse tumeur para-ovarienne dont on voit la coupe.
Hypertrophie utérine et fibrome nodulaires disséminés.

b) Tumeurs extra-génitales

De même que les précédentes, toutes ces lésions sont développées au contact du péritoine, dans le tissu sous-péritonéal.

Les unes demeurent pariétales, siégeant à la face antérieure du rein, au bord externe du psoas, au-devant des insertions costales du diaphragme (fig. 28). Nous n'avons pas retrouvé les tumeurs de la racine du mésentère, décrites par LIPSCHÜTZ.

Les autres sont au voisinage des viscères abdominaux : nous en avons trouvé sur la grande courbure de l'estomac, au contact du rein (fig. 29). LIPSCHÜTZ en décrit sur la face antérieure du foie, dans la région splénique.

En somme, si les lésions utérines représentent l'essentiel des tumeurs fibreuses, il est fréquent, en association ou à l'état isolé, de trouver chez le même animal une ou plusieurs tumeurs sous-péritonéales, para ou extra-génitales.

— ASPECT MACROSCOPIQUE.

Le volume de ces formations est très variable : d'une lentille, voire une tête d'épingle (localisation hépatique), elles peuvent devenir énormes, atteignant les dimensions d'une noix, et pouvant même être perçues à la palpation de l'abdomen (LIPSCHÜTZ).

Leur aspect est franchement fibreux, blanc nacré, dur à la coupe. La surface est régulièrement lisse du côté de la cavité péritonéale. Leur surface d'implantation sur la paroi ou les viscères est habituellement large. Rarement la tumeur se laisse cliver, et en particulier du côté de la paroi abdominale postérieure ou du diaphragme, elle adhère intimement au muscle, le pénétrant plus ou moins profondément.

— ASPECT HISTOLOGIQUE.

Ces tumeurs ne diffèrent que peu des lésions constatées sur l'utérus. Elles sont essentiellement fibreuses, formées



FIG. 28. — Volumineuse tumeur fibreuse développée sous le péritoine pariétal postérieur.

Infiltration du muscle strié de la paroi abdominale.

L'ovaire est intact. La paroi tubaire est le siège d'une énorme hyperplasie ($G \times 7,5$).



FIG. 29. — Tumeur fibreuse développée au contact du rein, dont la capsule est intacte.
Tissu fibreux. Muscle lisse. Nodule graisseux ($G \times 12$).

avant tout par des fibroblastes, avec des fibres musculaires lisses isolées ou en îlots.

Elles sont recouvertes par l'endothélium péritonéal.

Elles respectent habituellement l'intégrité des viscères voisins (ovaire, trompe, rein).

Elles infiltrant, au contraire, les muscles de la paroi abdominale, et l'on peut assister à la dissociation des travées de fibres striées par l'extension progressive du processus tumoral.

*
**

Le fibrome expérimental est donc bien loin du fibrome, maladie de la femme. Ses caractères morphologiques l'en rapprochent. Il en diffère par l'histologie : prédominance extrême du tissu fibreux sur le tissu musculaire lisse, localisation exclusive sous la séreuse et dans le chorion, à moins qu'une sollicitation étrangère ne vienne constituer le point d'appel d'un fibrome interstitiel.

Il s'en éloigne aussi parce qu'il ne constitue pas une localisation exclusivement utérine : alors que le *fibromyome* est une affection bien spéciale à l'utérus, nous obtenons chez le cobaye des lésions étendues à tout le péritoine, et dont LIPSCHÜTZ a pu dire qu'il s'agissait peut-être d'une prolifération de l'endothélium coelomique.

Est-il, du moins, possible de faire entrer ces faits dans la discussion de la pathogénie du fibromyome humain ? Nous en discuterons dans la deuxième partie de ce travail.

Une seule conclusion nous paraît certaine : la fibromatose expérimentale est une dépendance de la folliculine. Elle déborde sur des tissus de l'organisme non exclusivement réceptifs à cette hormone. Elle mérite, par conséquent, d'être intégrée dans le cadre plus vaste de la fibromatose en général.

II. -- AUGMENTATION DU GLUTATHION

Première série d'expériences

Cette série concerne les cobayes utilisés pour la réalisation de fibromes (Série F, série D, témoins). Les dosages ont été effectués par notre ami S. S. LIVIÉRATOS, suivant la technique de BINET et WELLER. Les chiffres obtenus (tableau 1) concernent, pour chaque organe étudié (sang, foie, rein, muscle squelettique, muscle cardiaque), le glutathion total (G. T.) et le glutathion réduit (G. R.).

Nous avons ainsi, chez dix animaux soumis au traitement folliculinique de longue durée, et chez trois cobayes témoins, deux chiffres moyens de la teneur de chaque organe en glutathion.

La comparaison des deux chiffres moyens de glutathion total et de glutathion réduit, pour chacun des organes (dont l'utérus est exclu), nous permet de conclure à l'absence de modifications du taux du glutathion tissulaire sous l'influence d'un traitement prolongé par le benzoate de folliculine.

TABLEAU I

Cobaye	Dose totale d'homéone (1)	Durée du traitement (2)	Foie	Cœur	Muscle	Rein	Sang
F 10	20	140	$\frac{347}{396}$	$\frac{98}{125}$	$\frac{65}{74}$	$\frac{200}{220}$	$\frac{47}{60}$
F 20	32	225	$\frac{228}{332}$	$\frac{110}{110}$	$\frac{57,5}{57,5}$	$\frac{176}{176}$	$\frac{25}{32}$
F 30	160	225	$\frac{227}{227}$	$\frac{122}{122}$	$\frac{69}{69}$	$\frac{221}{221}$	$\frac{62}{70}$
F 40	150	210	$\frac{198}{209}$		$\frac{76}{89}$	$\frac{190}{190}$	$\frac{45}{48}$
D 50	5	35	$\frac{185}{185}$	$\frac{104}{108}$	$\frac{59}{67}$	$\frac{163}{168}$	
D 40	18	125	$\frac{280}{282}$	$\frac{95,7}{102,6}$	$\frac{82}{89}$	$\frac{175}{175}$	$\frac{45}{47}$
D 60	18	125	$\frac{295}{293}$	$\frac{89}{89}$	$\frac{36}{36}$	$\frac{204}{207}$	$\frac{41}{49}$
D 70	18	125	$\frac{331}{381}$	$\frac{123}{129}$	$\frac{50,7}{56,7}$	$\frac{20,5}{20,5}$	$\frac{48}{52}$
D 90	10	125	$\frac{377}{380}$	$\frac{147}{147}$	$\frac{81}{81}$	$\frac{278}{278}$	$\frac{52}{57}$
D 100	18	125	$\frac{286}{288}$	$\frac{123}{123}$	$\frac{60}{60}$	$\frac{293}{303}$	$\frac{45}{45}$
Moyennes	G. R.		274,2	101,2	63,7	210,5	45,5
	G. T. (3)		287,3	105,6	68,3	214,3	49,1

(1) doses exprimées en mgr.

(2) en jours.

(3) G. R. = Glutathion réduit.

G. T. = Glutathion total.

TABLEAU I (suite)

Cobaye	Foie	Cœur	Muscle	Rein	Sang
T 20	$\frac{282}{286}$	$\frac{111}{116}$	$\frac{49}{56}$	$\frac{185^*}{185}$	$\frac{44}{44}$
T 30	$\frac{308}{308}$	$\frac{117}{122}$	$\frac{49}{61}$	$\frac{235}{255}$	$\frac{46,4}{55}$
T 60	$\frac{290}{}$	$\frac{113}{119}$	$\frac{51,3}{57,2}$	$\frac{191}{196}$	$\frac{47,7}{52,7}$
Moyenne	$\frac{293,3}{297}$	$\frac{114}{119}$	$\frac{50}{58}$	$\frac{204}{212}$	$\frac{46}{51}$

	Foie	Cœur	Muscle	Rein	Sang
Cobayes témoins	$\frac{295,3}{297}$	$\frac{114}{119}$	$\frac{50}{58}$	$\frac{204}{212}$	$\frac{46}{51}$
Cobayes traités par folliculine	$\frac{274,2}{287,2}$	$\frac{101,2}{105,6}$	$\frac{63,7}{68,3}$	$\frac{210,5}{214,3}$	$\frac{45,5}{49,1}$

Deuxième série d'expériences

Le dosage du glutathion est pratiqué cette fois au niveau du tissu musculaire de la paroi utérine :

a) Sur des cobayes prépubères traités par des doses massives de benzoate de dihydrofolliculine pendant un temps relativement bref (4 injections de 5 mgr. en 15 jours).

b) Sur des cobayes témoins.

Nous avons obtenu les chiffres indiqués au tableau 2.

Le chiffre moyen des résultats obtenus nous permet de conclure à une augmentation moyenne de 37,7 % sur le chiffre du glutathion total, sous l'influence du traitement folliculinique.

TABLEAU II

Cobaye	Dose d'hormone	Durée du traitement	Glutathion utérin
I	20	15	$\frac{160}{181}$
II	20	15	$\frac{142}{150}$
III	20	15	$\frac{137}{155}$
IV	20	15	$\frac{167}{189}$
Moyenne			$\frac{151,5}{168,7}$

Cobayes témoins	Glutathion utérin
I	$\frac{136,6}{152,6}$
II	$\frac{81,5}{110,4}$
III	$\frac{115,4}{156,7}$
IV	$\frac{108,7}{108,}$
Moyenne	$\frac{110,5}{132,2}$

Augmentation moyenne : G. R. 37,1 %
G. T. 27,5 %

Conclusion

Il existe une forte augmentation du glutathion utérin chez l'animal soumis à un traitement folliculinique intensif (20 mgr. administrés en 15 jours). Cette augmentation est précoce : or elle siège au niveau du myomètre qui, nous l'avons vu, ne subit pas aussi précocement de réaction morphologique à la folliculine.

Ce résultat constitue indiscutablement un test biochimique de la réceptivité du muscle utérin à l'hormone. En effet, nous avons montré le rôle histochimique du glutathion dans un chapitre antérieur.

Mais cette conclusion est-elle suffisante ? L'augmentation du glutathion n'est-elle qu'un témoin de l'action hormonale ?

Elle en est, en tout cas, sous la dépendance directe, et d'apparition précoce. Et son rôle, à plus lointaine échéance que nos expériences ne permettent de l'affirmer, ne pourrait-il être la production de la fibromatose ?

Autrement dit, la folliculine n'agit-elle pas ainsi sur l'utérus : augmentation du taux du glutathion, phénomène précoce et d'ordre biochimique, qui finit par aboutir à la fibromatose, conséquence anatomique tardive ?

Il semble prématuré de donner une telle conclusion. Et, toutefois, le mécanisme de la fibromatose et, plus généralement, de la fibrose, est sous la dépendance d'autres facteurs chimiques que nous nous proposons d'évoquer maintenant.

III. -- ETUDE COMPAREE DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

Fibrose expérimentale. -- Travaux antérieurs

Nous avons cherché, dans la littérature, les travaux concernant la production expérimentale de tissu fibreux.

Comme nous l'avons fait pour la folliculine au niveau de l'utérus, les auteurs qui se sont attachés à cette étude procèdent de deux façons :

a) *La production d'une réaction inflammatoire aseptique* par adjonction de corps étranger : celui-ci est, le plus souvent, représenté par une suspension, dans du liquide de Ringer, de terre d'infusoires (*Kieselgür*), qui donne lieu, *in situ*, à la production de granulomes inflammatoires.

b) *La modification de la sclérose* obtenue sous l'influence d'une carence en la substance présumée sclérogène, ou, au contraire, par la surcharge artificiellement provoquée.

C'est ainsi que, dans la détermination de la fibrose expérimentale, on a cherché la mise en jeu de corps bien différents, sans parenté chimique, entre eux pour la plupart, et en tout cas avec le benzoate de folliculine : acide ascorbique (Mmes MAZOUÉ et RANDOIN), lysine, cystine (H. MAZOUÉ et NATAF), vitamine A.

1. -- Action de l'acide ascorbique

Comme il résulte des belles expériences de Mmes H. MAZOUÉ et L. RANDOIN, l'acide ascorbique jouit de propriétés sclérogènes importantes.

Ces auteurs étudient la production, au niveau du péritoine, de granulomes expérimentaux obtenus par badigeonnage au « *Kieselgür* ».

Chez l'animal au régime normal, le processus inflammatoire est rapidement réalisé. Le régime scorbutigène retarde considérablement la réaction : retard plus net sur la fibrogénèse que sur le processus leucocytaire.

Cependant l'absence de fibrose, contrairement à une opinion antérieurement établie (WOLBACH et HOVE) est loin d'être absolue. Quoi qu'il en soit, l'adjonction au régime de jus de citron, ou mieux d'acide ascorbique, peut assurer secondairement le développement complet du processus de sclérose.

2. -- Action de la lysine

Ces mêmes auteurs obtiennent des résultats identiques avec un acide aminé : la *lysine*. L'institution du régime carencé en lysine donne lieu à un retard dans l'apparition de la sclérogénèse. Dans ce cas, aussi bien, il se forme une petite quantité de collagène de néoformation. Or le tissu collagène contient de la lysine. Il faut alors admettre qu'il se produit un transfert de cet acide aminé à partir des protéines tissulaires (COURRIER et COSTE). Cet apport, secondaire, détermine l'apparition de la sclérose.

Au total, acide ascorbique d'une part, et lysine d'autre part, ajoutés au régime d'un cobaye carencé, et en état de granulome expérimental, donnent lieu aux mêmes effets : apparition de substance collagène, avec obtention, en 4 à 5 jours, d'une sclérose comparable à celle des témoins. Il n'est cependant pas possible d'imaginer, pour chacun de ces deux corps, une identité d'action biochimique (H. MAZOUÉ et B. NATAF) :

— L'acide ascorbique crée vraisemblablement les conditions nécessaires à la synthèse d'une protéine particulière.

— La lysine, en tant qu'acide aminé, paraît indispensable à cette synthèse.

3. -- Action de la cystine

Munis des données précédentes, H. MAZOUÉ et B. NATAF instituent un régime carencé en cystine. Bien que cet acide aminé n'entre pas dans la constitution du collagène, ils observent le même retard de la réaction inflammatoire et de l'apparition des fibres de néoformation.

Or la cystine, qui n'est pas indispensable à la synthèse des matières collagènes, *est nécessaire à la croissance*.

On peut alors conclure que le processus de sclérose met en jeu deux mécanismes : mécanisme tissulaire, non encore précisé, mais qui semble lié aux conditions générales du métabolisme, mécanisme localisé de synthèse protéique.

4. -- Action de la Vitamine A

a) LA CARENCE EN VITAMINE A DÉTERMINE UN RETARD A LA CICATRISATION. — ISHIDO (1923), SAÏTTA (1930), mettent en évidence la relation qui unit la présence de la vitamine A et la guérison des plaies. Chez les sujets carencés, le badiageonnage de la lésion avec une huile riche en vitamine A permet d'obtenir la guérison. Celle-ci est accélérée, chez les sujets non carencés, par ce même procédé (LARCHER). L'action, du reste discutée, de l'huile de foie de morue sur les brûlures (STELL) peut être rapprochée des faits précédents. Elle paraît plus nette lorsqu'on ajoute à l'huile une préparation concentrée de vitamine A (A. CHEVALLIER, CARCAS-SONNE et LUCIANI).

b) LA SURCHARGE EN VITAMINE A DÉTERMINE UNE FIBROGÈNESE CONSIDÉRABLE. — La présence de vitamine A, dans une culture de fibroblastes, en favorise la croissance (BAKER, WILLSTAEDT).

Enfin l'expérience suivante, due à A. CHEVALLIER, prouve d'une façon péremptoire *la détermination, par la vitamine A, d'une faculté reproductrice intense du tissu conjonctif* : l'injection dans la plèvre d'un cobaye d'une petite quantité de

vitamine A, en présence de Kieselgür, détermine des réactions considérables : adhérences pleuro-pulmonaires serrées, aboutissant à une symphyse serrée et totale.

Histologiquement, le poumon est recouvert d'une épaisse couche de fibroblastes, pourvue d'axes vasculaires.

c) MÉCANISME DE L'ACTION FIBROGÈNE DE LA VITAMINE A. — Le mécanisme de cette action a fait l'objet d'une théorie séduisante, due à JOYET-LAVERGNE.

La vitamine A entre, pour une large part, dans la constitution du chondriome cellulaire, et son action intime résiderait, suivant cet auteur, dans une oxydoréduction qui dépendrait du système vitamine A-glutathion.

Le glutathion coexiste, dans le chondriome, avec la vitamine A. Or le mécanisme de son action, comme catalyseur d'oxydo-réduction, nécessite la présence d'un facteur complémentaire, réducteur capable de transformer la forme de sulfure, inactive, du glutathion, en forme thiol, active.

La vitamine A, par ses qualités chimiques, pourrait jouer ce rôle complémentaire.

Identité d'action des différentes substances sclérogènes

Parmi ces différentes substances, dont nous venons d'envisager l'action sclérogène, il paraît légitime de différencier deux groupes :

— LA LYSINE, qui entre dans la constitution chimique du collagène, paraît nécessaire à sa formation. La carence en lysine arrête la fibrogénèse. La reprise d'un régime normal permet la reprise du processus tissulaire. Cet acide aminé a donc une action simple : sa présence est indispensable, mais non déterminante.

LE DEUXIÈME GROUPE (acide ascorbique, cystine, vitamine A) comprend des corps dont l'action est nécessaire à la croissance en général, mais de mécanismes mal élucidés et certainement différents. Un seul fait, les concernant, paraît acquis : le rôle du soufre, que l'on retrouve dans la cystine

(acide thio-aminé), et dans le glutathion dont JOYET-LAVERGNE a montré le rôle possible dans la fibrose obtenue par surcharge en vitamine A.

Or, nous avons mis en évidence l'augmentation du taux du glutathion que détermine la folliculine dans le myomètre. (Des dosages de même nature n'ont pas été faits, mais seraient d'intérêt hautement instructif au niveau des autres organes ayant réagi par la fibrose à la cure folliculinique prolongée).

Il paraît, dès lors, légitime d'établir un lien de parenté entre ces différentes actions chimiques : folliculine, vitamine A, peut-être aussi acide ascorbique, substances également fibrogènes pouvant agir par un mécanisme commun, dont l'augmentation du glutathion tissulaire serait, sinon le facteur déterminant, du moins le témoin indiscutable.

DEUXIEME PARTIE

**LA THEORIE HORMONALE DU FIBRO-MYOME
UTERIN**

DISCUSSION ANATOMO-CLINIQUE

Nous nous proposons, ici, de discuter les bases anatomo-cliniques de cette hypothèse.

Cette étude comprendra *trois chapitres*.

Nous montrerons d'abord que la folliculine est nécessaire au développement des fibro-myomes.

Puis, après avoir défini le syndrome hyperfolliculinique, nous étudierons les rapports relatifs du fibro-myome avec cet état hormonal, envisagés successivement dans un sens, puis dans l'autre.

Nous nous appuierons pour cela :

— sur les travaux antérieurs ;

— sur les observations cliniques étudiées à l'Hôpital Broca.

HISTORIQUE

Il peut paraître présomptueux, en matière de tumeurs, de chercher une pathogénie. Celle des fibro-myomes a néanmoins suscité l'imagination de nombreux chercheurs, gynécologues et anatomo-pathologistes. Il semble, avec FORGUE, que l'on puisse envisager le problème sous deux aspects successifs :

1. -- L'élément souche du tissu fibro-myomateux

a) LA THÉORIE CONGÉNITALE de CONHEIM voit, dans les éléments myomateux, le résultat du développement d'inclusions embryonnaires demeurées inutilisées dans la paroi utérine. De SNOO (Utrecht) a récemment rajeuni cette théorie, en expliquant le développement secondaire et pathologique des cellules primitives du tractus génital, les « genitoblastes », par des facteurs hormonaux.

b) LA THÉORIE VASCULAIRE fut soutenue par KLEBS, PILLET et COSTES. Elle situe l'origine du nodule tumoral dans les cellules conjonctives embryonnaires de l'adventice des capillaires utérins. Le fibro-myome serait donc une maladie primitive du réseau vasculaire utérin.

Malheureusement, les recherches d'ESSEN-MÖLLER, de KEIFFER, de GRYNFELDT, se sont inscrites en faux contre cette systématisation périvasculaire.

En fait, la situation initiale du nodule tumoral importe peu : le problème n'est pas là.

2. -- L'excitant de la prolifération néoplasique

LA THÉORIE INFLAMMATOIRE de VIRCHOW, reprise par PILLET et CLAISSE, est aujourd'hui tombée dans l'oubli.

LA THÉORIE HORMONALE semble gagner actuellement du terrain. Déjà TRIDONDANI, et surtout SEITZ (1911) faisaient intervenir la sécrétion d'une hormone ovarienne viciée. Plus récemment MOENCH, et surtout WITHERSPOON formulèrent, sur des faits cliniques, l'hypothèse d'après laquelle le développement du fibro-myome serait lié à un hyperfolliculinisme chronique.

MOULONGUET, dans les « Diagnostics anatomo-cliniques de P. Lecène », discute les bases de cette hypothèse, et renonce, dans l'état actuel des faits, à retirer le fibro-myome du groupe des tumeurs bénignes pour le placer au nombre des dystrophies de l'utérus.

LE DEVELOPPEMENT EXCLUSIF DES FIBROMES EN PERIODE D'ACTIVITE GENITALE

Le fibrome, maladie de l'âge adulte, se développe surtout dans les dernières années de la période d'activité génitale. Et c'est souvent peu de temps avant la ménopause que l'on est amené, à l'occasion de troubles fonctionnels ou de complications, à faire le diagnostic de la tumeur. Il s'agit donc toujours de femmes en activité ovarienne. Jamais observé avant la puberté, il est classique d'admettre, qu'après la ménopause, le fibro-myome régresse. Cette opinion, toutefois, demande à être tempérée. On admet, en effet, que la disparition de la stimulation folliculaire peut déterminer une diminution de volume de la tumeur : diminution de l'œdème, de la circulation sanguine (LECÈNE et MOULONGUET) sont peut-être la cause de cette rétrocession partielle. Néanmoins, la tumeur persiste, sujette à comprimer, lorsqu'elle est volumineuse, les organes du petit bassin et de l'abdomen, et pourrait devenir le fait de complications, dégénératives, infectieuses ou mécaniques. La ménopause, enfin, entraîne la disparition des métrorragies que souvent le fibrome déterminait. Ajoutons que la radiothérapie n'agirait autrement que par un mécanisme de castration physiologique.

Quelle que puisse être son évolution post-ménopausique, il semble qu'à cette période, l'élément tumoral du fibromyome se stabilise : l'augmentation de volume du néoplasme, en même temps, va cesser.

L'apparition et le développement des fibro-myomes sont donc l'apanage de la période génitale. Il a cependant été publié un certain nombre d'exceptions à cette règle. Nous en avons retrouvé six dans la littérature. La première que nous

exposerons a été recueillie à la Clinique gynécologique de l'Hôpital Broca.

Ces six observations sont caractérisées par :

a) DES MÉTRORRAGIES apparues depuis la ménopause (25 ans après, dans l'observation 6). Dans un cas (obs. 4) il s'agissait d'une ménopause radiothérapique.

b) UN FIBRO-MYOME UTÉRIN qui tantôt fut perçu cliniquement, tantôt demeure une découverte opératoire. Mais tous les cas semblent prouver que la tumeur utérine apparut, ou tout au moins augmenta après la ménopause (obs. 4).

c) UNE HYPERPLASIE DE L'ENDOMÈTRE, qui, dans un cas seulement (obs. 5), demeura discrète. Cette lésion, nous le montrerons, constitue la preuve certaine de l'hyperactivité de la sécrétion folliculinique.

d) UNE TUMEUR OVARIENNE douée d'une activité endocrinienne, apparue après la ménopause, explique le syndrome hyperfolliculinique. Dans quatre observations, il s'agit d'une tumeur de la granulosa, ou folliculome de l'ovaire, lésion bien étudiée dans la thèse de J. VARANGOT. Les deux autres cas sont le fait d'une tumeur de la thèque interne de l'ovaire. Quelle que soit sa nature, la tumeur ovarienne explique la réactivation, et même l'hyperactivation post-ménopausique de l'utérus sénile.

Ces six observations ont, pour nous, une valeur fondamentale. Elles nous prouvent, en cas de fibrome développé après la ménopause, la constance d'un syndrome hyperfolliculinique, ou tout au moins l'existence d'une activité ovarienne manifeste.

Il ne faut voir, dans ces observations, que des faits exceptionnels : ils permettent néanmoins d'affirmer que la sécrétion folliculaire est nécessaire à l'apparition et au développement en dehors d'une période d'activité génitale, normale ou pathologique.

La folliculine est donc, en clinique, nécessaire à l'éclosion des fibro-myomes utérins.

OBSERVATION 1 (MOCQUOT, MORICARD, PALMER et Mlle GOTHÉ).

Fibro-myome et tumeur thécale.

Une femme de 64 ans entre à la clinique gynécologique de l'hôpital Broca pour métrorragies répétées depuis plusieurs mois.

Etude des antécédents. — Puberté à 13 ans, un accouchement à 30 ans, une cystite à 64 ans. Ménopause à 54 ans, en 1924. Une petite métrorragie isolée, en 1923, dont on n'a pu établir la cause.

Des hémorragies plus abondantes apparaissent en 1936 (26 avril-1^{er} mars), de sang rouge-noirâtre. Elles augmentent d'abondance les mois suivants, observant une certaine périodicité, et deviennent continues du 9 août au 4 septembre.

L'examen met en évidence une augmentation légère du volume du corps utérin, et une tumeur annexielle gauche, bien mobile, du volume d'une noix.

L'hystérographie montre une cavité utérine agrandie, irrégulièrement festonnée.

La biopsie de l'endomètre montre une hyperplasie kystique de la muqueuse utérine, coexistant avec un léger degré de leucoplasie cervicale.

Ces résultats permettent de penser à l'existence d'un folliculome ovarien.

L'intervention est pratiquée : hystérectomie totale.

La malade meurt le cinquième jour, dans un tableau d'hyperthermie avec anurie presque complète.

EXAMEN DE LA PIÈCE

Utérus. — Le corps est plus volumineux que celui d'un utérus de femme adulte. Il contient un petit fibrome, isthmique, postéro-latéral.

La muqueuse est épaissie, polypoïde.

Histologiquement, il s'agit d'un fibromyome typique, en état d'activité certaine (noyaux bien colorés, mitoses normales en nombre et en aspect).

La muqueuse présente les lésions de l'hyperplasie glandulo-kystique. Le col présente une kératinisation des cellules les plus superficielles, une hyperplasie kystique des glandes cervicales.

Ovaire gauche. — Remplacé par une tumeur du volume d'une grosse noix, de couleur rouge orangée, avec, à la coupe, des plaques jaune d'or.

L'aspect histologique est celui d'une tumeur thécale (aspect conjonctif, cellules fusiformes courtes, à cytoplasme clair, pré-

nant en certains points l'aspect épithélioïde, contenues dans un feutrage conjonctif de structure fibrillaire) avec surcharge lipidique intense.

La prolifération de l'endomètre fournit ici la preuve de la sécrétion folliculinique de la tumeur, dont elle est la conséquence, comme le sont également : la distension kystique des glandes utérines, et des glandes cervicales, avec transformation épidermoïde partielle, la kératinisation de l'épithélium vaginal (ALLEN). Il s'agit donc d'un fibro-myome associé à une hypersécrétion de folliculine.

OBSERVATION 2 (LECÈNE).

Fibro-myome et tumeur de la granulosa.

Une femme de 50 ans a constaté l'augmentation de volume de son ventre six ans après la ménopause, survenue à 43 ans. L'année suivante les métrorragies font leur apparition : d'abord peu abondantes, tous les 8 jours, puis plus graves et presque continues. La tumeur fibreuse remonte jusqu'aux fausses côtes, elle est régulière, un peu molle. Naturellement le diagnostic clinique s'oriente vers le sarcome utérin.

EXAMEN DE LA PIÈCE

L'aspect est celui d'un fibrome un peu œdémateux, la muqueuse utérine fortement hyperplasiée et même polypeuse en un point. Les coupes microscopiques confirment la bénignité du fibro-myome utérin.

Mais sur la pièce, à l'œil nu, LECÈNE remarque que l'ovaire droit est augmenté de volume et, à la coupe, il est frappé de voir, au lieu du stroma compact de l'ovaire sénile, un lacis de rubans jaunâtres : il s'agit d'un folliculome lipidique. Cette malade a été revue en bonne santé, près de 4 ans après son opération.

OBSERVATION 3 (R. MEYER).

Fibro-myome et tumeur de la granulosa.

Une femme de 53 ans, ménopausée depuis 6 ans, subit une hystérectomie totale pour métrorragies.

L'examen de la pièce montre :

— un utérus un peu augmenté de volume, contenant dans la paroi postérieure un myome de la taille d'un poing.

- la muqueuse peu hypertrophiée, plus ou moins détachée.
- l'ovaire droit en état d'atrophie sénile.
- l'ovaire gauche, de la taille d'un haricot, contenant deux petits nodules. L'un est une tumeur de la granulosa, l'autre un fibrome.

OBSERVATION 4 (SCHEYER).

Fibro-myome et tumeur de la granulosa.

Il s'agit cette fois d'un fibrome, évoluant 4 ans après castration radiothérapique.

Une femme de 46 ans a été, il y a 4 ans, stérilisée par les rayons X pour métrorragies dues à l'existence d'un myome utérin, avec hyperplasie de la muqueuse. Les troubles fonctionnels ont rétrocedé, les règles ont disparu. L'utérus, gros comme le poing, a diminué de volume.

De nouvelles métrorragies surviennent, irrégulières, peu abondantes, déterminant l'institution d'un nouveau traitement radiothérapique, à dose castrante.

On obtient une nouvelle sédation, mais de courte durée, si bien que, quelques semaines plus tard, les hémorragies réapparaissent ; craignant une tumeur maligne, on se décide à opérer la malade.

EXAMEN DE LA PIÈCE

— L'utérus est myomateux, plus gros que le poing, avec un myome sous-séreux sessile, des dimensions d'une « petite pomme ».

— La muqueuse présente des lésions d'hyperplasie glandulaire et polypoïde.

— Un des ovaires est atrophique. L'autre présente une tumeur des dimensions d'une mandarine, jaune, molle, avec des zones kystiques et hémorragiques.

Histologiquement, c'est une tumeur à « granulosazell », d'allure polymorphe : folliculoïde, cylindromateuse, sarcomatoïde.

OBSERVATION 5 (GOSPE).

Fibro-myome et tumeur de la granulosa.

Une femme de 58 ans, vierge, ménopausée à 52 ans, vient consulter pour des métrorragies apparues 7 ou 8 semaines auparavant.

L'examen permet de noter un utérus de dimensions normales, une masse ferme, globuleuse, fixe, dans la fosse iliaque droite, une petite masse annexielle gauche.

On intervient : la masse du côté droit est un rein ectopique.
On pratique une hystérectomie supravaginale.

EXAMEN DE LA PIÈCE

Utérus. — Peu augmenté de volume, contient 10 petits nodules fibro-myomateux, de localisation sous-péritonéale et interstielle.

La cavité est élargie, lisse et contient 4 polypes muqueux, dont l'un, très volumineux, est en voie d'extériorisation par le col.

Histologiquement, les nodules utérins montrent une combinaison typique des tissus fibreux et musculaire.

L'endomètre présente des signes de fonctionnement et des lésions d'hyperplasie glandulaire.

Ovaire droit. — Fibreux, atrétique.

Ovaire gauche. — Modérément augmenté de volume, il présente à la coupe un aspect général fibreux avec des plages de couleur rouge-orangée brillante.

Histologiquement, il s'agit d'une tumeur de la granulosa du type sarcomatoïde et, par endroits, cylindro-matoïde.

Un fragment de la tumeur ovarienne, introduit dans le peritoine d'une souris adulte castrée (« Bio assay »), détermine un œstrus, prouvant ainsi le pouvoir œrogène de la tumeur.

OBSERVATION 6 (MELNICK et KANTER).

Fibro-myome et tumeur thécale.

Une femme de 72 ans entre dans le service de gynécologie du Cook County hospital (Chicâgo) pour métrorragies répétées.

Etude des antécédents. — Puberté à 13 ans, deux grossesses normalement menées à terme, ménopause à 47 ans.

Quelques métrorragies rappelant les règles, par leur abondance et leur caractère épisodique, étaient survenues l'année précédente et s'étaient reproduites pendant un an. Mais depuis six mois, ces troubles avaient cédé. La malade revient pour une nouvelle hémorragie, durant depuis cinq jours, s'accompagnant de douleurs de la fosse iliaque gauche.

Examen. — Le vagin est atrésié. Le corps utérin irrégulièrement augmenté de volume, et une tumeur perçue au niveau de l'angle gauche, semble faire partie de l'utérus.

Intervention. — Hystérectomie abdominale totale.

La malade meurt de collapsus dans les 24 heures.

EXAMEN DE LA PIÈCE

L'utérus est augmenté de volume et contient un fibro-myome intramural de 2 cm. de diamètre.

L'endomètre est épaissi et polypoïde.

Histologiquement, il s'agit d'une hyperplasie glandulo-kystique, caractéristique d'un état hyperfolliculinique.

L'ovaire gauche est remplacé par une tumeur solide, ferme, des dimensions d'une mandarine. La surface est lisse et jaune clair. A la coupe, on obtient un aspect lobulé où des travées conjonctives séparent des plages jaunes brillantes. L'aspect histologique est celui d'une tumeur thécale.

Le développement exclusif des fibromes, en période de sécrétion folliculaire, ne constitue pas une preuve de l'origine hyperfolliculinique de ces tumeurs.

Il faudrait, pour arriver à une telle conclusion, étudier en clinique les rapports du fibrome utérin et de l'hyperfolliculinisme. Le problème doit être envisagé sous deux aspects :

1° Existe-t-il de l'hyperfolliculinisme chez les femmes fibromateuses ?

2° Quelle est la proportion des fibro-myomes apparaissant chez les femmes en état d'hyperfolliculinisme ?

Avant de discuter ces questions, il paraît utile de définir les éléments cliniques et biologiques qui caractérisent l'hyperfolliculinisme.

LE SYNDROME D'HYPERFOLLICULINISME

L'état hyperfolliculinique a fait, en France, l'objet d'études récentes avec la mise au point, par VARANGOT, de la question des folliculomes ovariens, et avec la connaissance des tumeurs de la thèque interne.

L'étude de ces lésions sert de base anatomo-clinique au syndrome. De plus, chez la femme castrée non hystérectomisée, celui-ci a pu être reproduit d'une façon véritablement expérimentale par injections de doses considérables de folliculine dans un court intervalle de temps (SZARSKA, KAUFMANN, DAMM) : on observe alors la disparition rapide de l'atrophie de castration des récepteurs folliculiniques (petites lèvres, vagin, col utérin), en même temps qu'apparaît la lésion caractéristique, l'*hyperplasie glandulo-kystique*. Quant à l'ordre de grandeur des doses nécessaires pour réaliser cette lésion, elles subissent, avec l'âge, les variations dues aux modifications de la réceptivité de l'endomètre à la folliculine (MORICARD).

1. -- L'hyperplasie glandulo-kystique

Cette lésion, aussi bien en pathologie humaine, que chez l'animal par l'expérimentation, constitue le test le plus fidèle de l'existence de quantités élevées d'hormone œstrogène circulant dans l'organisme.

Longtemps considérée comme d'ordre inflammatoire, elle fut isolée par les travaux de SCHROEDER, de R. MEYER. NOVAK et MARTZLOFF en donnent une description classique. Les meilleures descriptions françaises sont dues à MOULONGUET, dans les « Diagnostics anatomo-cliniques » de P. LECÈNE ;

à VARANGOT, dans sa thèse sur « Les tumeurs de la granulosa ».

A. -- Anatomie pathologique

a) Aspect macroscopique

L'utérus est hypertrophié dans son ensemble, le myomètre souvent épaissi. Dans l'ensemble, la comparaison la plus souvent rencontrée est celle d'une grossesse de deux mois.

A l'ouverture de l'utérus, la preuve est faite de l'énorme hyperplasie de la muqueuse, épaissie de plusieurs millimètres, tomenteuse, irrégulière. Elle présente souvent des formations polypeuses friables, occupant le fond utérin. L'aspect d'ensemble est rougeâtre, congestif, nécrotique même, et du sang peut remplir la lumière utérine.

b) Aspect histologique

Si, dans quelques cas l'aspect macroscopique peut simuler un épithélioma végétant du corps utérin, l'examen histologique aussitôt lève le doute.

Dans les cas légers, on trouve une simple augmentation du nombre des glandes et des cellules, d'où résulte une certaine irrégularité dans leur disposition. L'aspect des glandes est variable, leur développement est irrégulier. Le stroma est hypertrophique, très largement vascularisé.

Tel est l'aspect de l'*hyperplasie glandulaire simple*. La forme la plus typique est caractérisée par des lésions plus accentuées, réalisant l'*hyperplasie glandulaire kystique* (fig. 30).

L'épaisseur de l'endomètre est considérablement augmentée. On est immédiatement frappé, à un faible grossissement, par l'abondance des glandes utérines, leur irrégularité, et surtout la dilatation kystique de nombreuses cavités glan-

dulaires. La coupe montre un aspect en éponge, le « Swiss cheese pattern » des auteurs américains.

Les glandes sont irrégulièrement réparties, et leur disposition normale verticale de la basale vers la surface est bouleversée. Certaines plages ne sont formées que de cavités kystiques dilatées. Ailleurs, de nombreux tubes sont tassés, sans

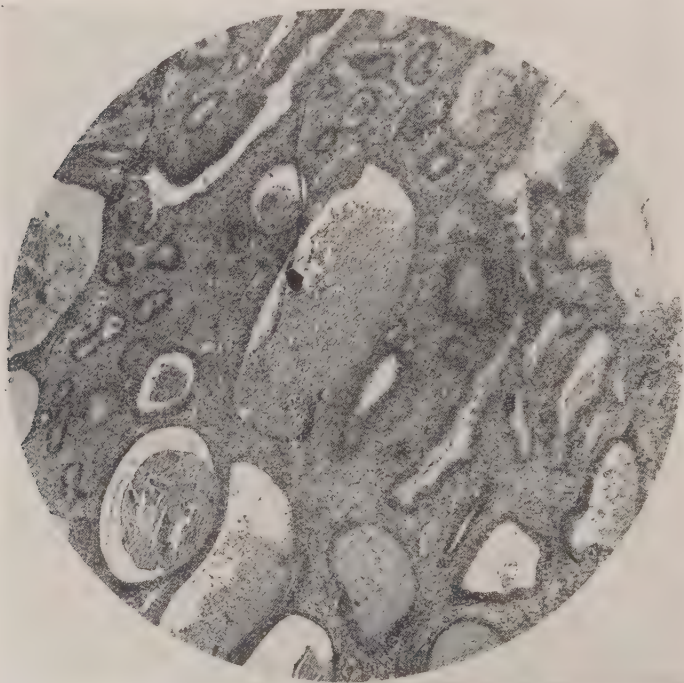


FIG. 30. — Hyperplasie glandulo-kystique. Aspect typique. Nombreux kystes. Hémorragies intrakystiques. Obs. I (G×40).

ordre, les uns contre les autres. Et si, parfois, la couche basale garde un aspect palissadique rappelant l'état normal, la limite de la muqueuse et du myomètre est difficile à définir exactement : la pénétration du muscle utérin par les cavités épithéliales donne alors lieu parfois à un aspect d'adénomyose interne.

De même que la topographie des glandes, l'aspect de leur épithélium est irrégulièrement modifié. Il en est dont la couche de cellules cylindriques présente des caractères normaux. Néanmoins, la sécrétion mucoïde est le plus souvent très diminuée. Enfin, là où l'épithélium a subi la dégénérescence kystique, il est aplati, de forme cubique.

Le chorion cytogène participe au processus hyperplasique. Irrégulièrement et abondamment vascularisé, il est en certains endroits riche en cellules. Ailleurs, distendu par l'œdème, on y trouve des zones nécrotiques avec hémorragies interstitielles. Par contre, on n'y décèle aucun aspect caractéristique d'un processus inflammatoire.

Tels sont les principaux aspects de l'hyperplasie endométriale. Ajoutons qu'il s'agit d'une lésion bénigne, et que les aspects qui peuvent faire soupçonner une dégénérescence cancéreuse sont exceptionnels (13 cas suspects sur 804 hyperplasies de l'endomètre, dans un travail récent de NOVAK et EMMET-YU).

La constatation de l'hyperplasie glandulo-kystique a une valeur considérable : tous les auteurs, en effet, sont d'accord sur ce point que cette lésion dystrophique de l'endomètre doit faire admettre l'existence d'une hyperfolliculinémie. C'est là un fait d'une haute portée pratique, car la simple biopsie de la muqueuse utérine doit conduire au diagnostic du trouble hormonal. La pratique des biopsies « fonctionnelles » est rendue d'une extrême simplicité par l'emploi de la canule à aspiration de NOVAK, introduite en France par J. VARANGOT, et qui permet, sans dilatation cervicale, de prélever un fragment de muqueuse suffisant pour un examen histologique.

B. -- Manifestations cliniques

La dysménorrhée résume la symptomatologie fonctionnelle de l'hyperplasie endométriale. Les troubles peuvent présenter toutes les modalités : ménorragies, métrorragies, irrégu-

lières ou continues, et même aménorrhée. Néanmoins, les formes habituelles sont essentiellement hémorragiques. Les époques menstruelles sont bouleversées. Dans d'autres cas les hémorragies sont continues.

Parfois elles réalisent une simple augmentation de durée et d'abondance des règles, prenant alors les caractères des hémorragies qui accompagnent l'évolution d'un fibro-myome.

Sans vouloir entrer ici dans le problème pathogénétique des hémorragies des fibro-myomes, disons cependant que beaucoup d'auteurs, parmi lesquels J. T. WITHERSPOON, les attribuent à l'hyperplasie associée de l'endomètre. D'autres, au contraire, avec KANTER, faisant état du siège habituellement sous-endométrial des fibromes hémorragiques, attribuent le phénomène à une congestion locale de la muqueuse au contact de la tumeur.

Ajoutons que, dans bien des cas, aucune altération de la muqueuse, généralisée (hyperplasie glandulaire kystique), ou localisée, au niveau de la tumeur, ne permet de rattacher les hémorragies à une lésion de l'endomètre. Il n'en demeure pas moins vrai que certaines formes de métrorragies, avec ou sans fibro-myome, sont sous la dépendance de l'hyperplasie glandulaire kystique, dont la mise en évidence assurera le diagnostic d'hyperfolliculinisme.

2. -- Le syndrome humoral d'hyperfolliculinisme

Il peut sembler paradoxal de parler d'hyperfolliculinisme sans présenter des tests directs de surcharge humorale par l'hormone folliculaire. En fait, le dosage biologique de la folliculine se heurte encore à de nombreuses difficultés d'ordre matériel. La longueur des recherches nécessitées par une seule malade, la complexité de l'outillage nécessaire, demandent une certaine spécialisation. D'autre part, les résultats sont contradictoires selon les auteurs, et, pour présenter quelque valeur, le chiffre donné par un examen de-

vrait pouvoir être comparé au résultat d'un dosage antérieur.

En pratique, la recherche de la folliculinémie est limitée par la grande quantité de sang nécessaire. Le titrage de l'hormonurie est, évidemment, plus simple, mais la valeur à attacher à ses résultats, si on l'admet, demande à être interprétée avec la plus grande circonspection.

« Actuellement, en attendant que les progrès de la chimie biologique nous permettent de chiffrer avec certitude l'ordre de grandeur des troubles observés, nous en sommes réduits à nous contenter d'un test morphologique : l'hyperplasie de l'endomètre.

« Sa recherche est, à l'heure actuelle, le moyen diagnostique le plus sûr pour prouver l'existence d'une surcharge folliculinique de l'organisme » (J. VARANGOT).

L'HYPERFOLLICULINISME CHEZ LES FEMMES ATTEINTES DE FIBROME

A la lumière des données du précédent chapitre, nous pouvons admettre que l'examen de la muqueuse d'un utérus atteint de fibrome nous renseigne sur l'état hormonal de la malade, ou, plus exactement, sur l'existence ou l'absence d'un état hyperfolliculinique. L'examen de la muqueuse d'un utérus fibromateux a été réalisé par de nombreux auteurs.

Nous envisagerons d'abord les résultats qu'ils ont obtenus, et les conclusions qu'ils ont pu en tirer.

C'est aux gynécologues américains que revient surtout le mérite d'avoir discuté, sur des faits cliniques, la pathogénie hormonale du fibrome utérin. Parmi ceux-ci, J. T. WITHERSPOON, ces dernières années, est venu apporter, dans plusieurs publications, un nombre respectable d'arguments en faveur de cette hypothèse qu'il soutient avec chaleur.

Il arrive aux résultats suivants :

- 249 malades sont observées, et réparties comme suit :
 - 124 de race blanche ;
 - 125 de race noire.

Toutes ces malades sont opérées pour fibro-myomes multiples et subissent une hystérectomie.

- Chez les 124 blanches :

- ENDOMÈTRE : *hyperplasique* : tous les cas.

- OVAIRES : *kystes folliculaires* (visibles à l'œil nu ou microscopiques) : tous les cas.

- Absence de corps jaunes.*

- Chez les 125 noires :

- ENDOMÈTRE : *hyperplasique*.

- OVAIRE : *kystes folliculaires* : 121 (96,8 %).

Corps jaune dégénéré : 4.

— SALPINGITE CHRONIQUE : *tous les cas.*

Et il se croit en droit de conclure :

« Ces 249 cas de fibro-myome, avec hyperfolliculinie, nécessairement due à la présence de kystes folliculaires de l'ovaire, montrent l'évidence des relations étiologiques qui unissent l'apparition des fibromes et l'hypersecrétion folliculaire. »

Cette constance absolue de l'hyperplasie de l'endomètre, associée au fibro-myome, constituerait certainement un argument considérable. On est cependant étonné lorsque l'on compare ces résultats à ceux que donnent d'autres auteurs :

KING, sur 114 fibro-myomes, trouve 71 % d'hyperplasies.

GRAVES, sur 25 fibro-myomes, trouve 11 hyperplasies, soit seulement 44 %.

MOULONGUET ne donne pas de chiffre précis, mais considère qu'un fibrome sur trois, au moins, présente une muqueuse épaissie et tomenteuse.

KANTER, sur 100 fibro-myomes, constate 53 hyperplasies.

Cette dernière statistique donne, de plus, le détail des aspects hyperplasiques de la muqueuse :

Hyperplasies : 53.

Glandulaires	27
Interstitielles	14
Kystiques	5
Les 3 combinées	4
Polypôides	3

Sur ces 53 cas, il n'existe donc que 9 cas où la muqueuse présente les lésions de l'hyperplasie glandulo-kystique, isolée, ou associée, dont nous avons vu la valeur comme test d'hyperfolliculinisme.

Les autres cas ne sont, en réalité, que des hyperplasies discrètes qu'elles atteignent l'élément épithélial (27) ou le tissu interstitiel du chorion (14).

De plus, KANTER a examiné les ovaires des malades de cette série : il constate l'existence de lésions d'ovarite kys-

tique dans 13 % des cas seulement : nous sommes, ici, bien loin des 99 % de WITHERSPOON.

L'étude de ces statistiques ne permet donc aucune conclusion, mais seulement de constater la divergence des opinions émises, et, en conséquence, nous paraît devoir imposer la plus grande prudence dans l'interprétation des chiffres publiés.

Statistique personnelle

Nous avons étudié, à la clinique gynécologique de l'Hôpital Broca, 22 cas de fibro-myomes extirpés par hystérectomie, et dont on trouvera les observations, résumées, à la fin de ce chapitre. Nous sommes arrivé aux résultats suivants :

— Fibro-myome : 22.

— Muqueuse :

— Normale : 16.

Folliculinique 13

Folliculinique+polype muqueux 1

Folliculinique+hyperplasie localisée au contact
du myome 1

Préménstruelle 1

— Hyperplasique : 4.

Glandulaire simple 2

Glandulaire kystique 2

— Atrophique : 2.

Au total, notre modeste statistique de 22 cas nous permet de noter 4 hyperplasies, soit 18 %, proportion qui devrait être réduite à 9 % si nous tenions compte, comme test d'hyperfolliculinémie, que de la présence de dilatations kystiques des glandes de l'endomètre.

Quoi qu'il en soit, ce résultat se rapproche beaucoup plus de celui de KANTER que des faits publiés par J. T. WITHERSPOON. L'hyperplasie de la muqueuse, et c'est l'opinion de notre Maître, M. le Professeur MOCQUOT, n'est pas d'une grande fréquence dans les utérus atteints de fibro-myomes. Nous ne pouvons donc pas considérer que, vue sous cet angle, la théo-

rie hyperfolliculinique de WITHERSPOON soit pleinement justifiée.

OBSERVATION 7.

Mme B..., 48 ans, entre le 18 décembre 1937, pour ménorragies et métrorragies. Règles très abondantes et douloureuses pendant les trois premiers jours. Entre temps, pertes rosées. Peu de leucorrhée. Depuis an, l'abdomen a augmenté de volume. Pesanteurs. Pollakiurie nocturne et diurne.

Examen. — Tumeur arrondie, médiane, sus-pubienne.

Au toucher : fibrome antérieur repoussant le col en arrière et à gauche, volume du poing.

Dernières règles : du 6 au 15 décembre 1937.

Intervention : 22 décembre 1937 : hystérectomie totale, appendicectomie (Pr. Mocquot).

Examen de la pièce. — Fibro-myome utérin.

Muqueuse folliculinique.

Ovaires : présence de follicules en développement et de follicules atrétiques.

OBSERVATION 8.

Mme B..., 38 ans, entre le 1^{er} décembre 1936. Depuis 2 ans, son abdomen a progressivement augmenté de volume et une tumeur abdominale est perçue depuis quelques semaines par la malade.

Les règles durent 4 à 5 jours : elles ont augmenté d'abondance et, depuis 4 ans, contiennent des caillots.

Pas de leucorrhée.

Un accouchement en 1925 mené normalement à terme.

Examen. — Gros fibrome irrégulier, remontant à l'ombilic, bien mobile.

Le col est rejeté en arrière par la masse abdominale. Deux fibromes de l'isthme l'encadrent.

Dernières règles : 26 novembre au 1^{er} décembre.

Intervention : 11 décembre 1936 : hystérectomie abdominale subtotale avec greffe ovarienne (Pr. Mocquot).

Examen de la pièce : Myomes multiples.

Muqueuse folliculinique avec épaissement du chorion.

OBSERVATION 9.

Mme B..., 19 octobre 1938 (Pr. Mocquot).

Dernières règles du 6 au 13 octobre 1938.

Deux petits fibro-myomes sous-muqueux.

Muqueuse folliculinique intermédiaire.

OBSERVATION 10.

Mme C..., 54 ans, entre le 7 avril 1938.

Ménopause il y a 3 ans. Depuis 3 mois, métrorragies petites, capricieuses. Douleurs lombaires apparaissant à la fatigue. Constipation. Absence de troubles urinaires. Métrorragies importantes l'année passée ayant duré 3 mois.

Examen. — Utérus du volume du poing. Deux noyaux fibromateux sur l'isthme. Col normal

Hystéroggraphie : Image lacunaire de la partie gauche de la cavité utérine.

Biopsie de la muqueuse 13 avril 1938 : muqueuse atrophique.

Intervention (ZWILLINGER) : Hystérectomie totale 21 avril 1938.

Examen de la pièce. — Myome intra-utérin, annexite gauche, kyste folliculaire de l'ovaire droit.

Examen histologique. — Muqueuse utérine atrophique.

Fibro-myome sous-muqueux.

Kyste folliculaire à paroi conjonctive ne contenant pas de lipides.

OBSERVATION 11.

Mme C..., 42 ans, entre le 13 mai 1937. Un fibrome a été constaté à l'occasion d'un examen général. Quelques troubles digestifs, pesanteur. Pollakiurie diurne. Les règles ont toujours été abondantes (8 jours).

Examen. — Volumineuse tumeur occupant le bas-ventre jusqu'à l'ombilic, refoulant le col en arrière, surtout développée en avant et à droite.

Dernières règles du 1^{er} au 8 mai 1938.

Intervention (Dr. GUILLOT) : Hystérectomie subtotale, 20 mai 1937.

Examen de la pièce. — Ovaires micro-kystiques avec follicules atrophiques.

Fibro-myomes multiples.

Muqueuse folliculinique.

OBSERVATION 12.

Mme C..., 23 octobre 1930 (Pr. Mocquot).

Hystérectomie pour fibro-myomes multiples avec polypes intra-utérins. Hyperplasie kystique de la muqueuse.

OBSERVATION 13.

Mme D..., 44 ans, entre le 19 janvier 1938. Bien réglée jusqu'en août 1937. Les règles duraient 4 à 5 jours. En août elles furent plus abondantes, s'accompagnèrent de caillots et durèrent 6 jours.

Dès lors elles durent 8 jours, Très douloureuses. Dernières règles du 14 au 20 novembre. Aménorrhée jusqu'à l'intervention.

Examen. — Utérus en forte antéverson, mobile, dur, un peu augmenté. Un nodule du côté droit, probablement un myome.

Intervention (Pr. Mocquot) le 24 janvier 1938 : Hystérectomie vaginale.

Examen de la pièce. — Fibrome sous-muqueux.

Hyperplasie de la muqueuse au contact du fibrome.

État folliculino-lutéinique.

OBSERVATION 14.

Mme G..., 34 ans, entre le 8 mars 1938, Ménorragies depuis 3 à 4 ans : règles tous les 28 jours, non douloureuses, durant 8 à 10 jours.

En janvier 1938 est survenue une douleur abdominale brutale, diffuse, violente, avec vomissements et température à 40°. Un médecin fit alors le diagnostic de fibrome. La crise se calma peu à peu et 8 jours après les règles survinrent, en avance de 5 jours sur leur rythme normal.

Examen. — Gros utérus, irrégulier, remplissant le Douglas, effaçant le col, remontant à 3 travers de doigt de l'ombilic. Dernières règles : du 10 au 16 mars 1938.

Intervention (Pr. Mocquot) : 16 mars 1938 : Hystérectomie sub-totale avec greffe ovarienne.

Examen de la pièce. — Fibro-myome très vasculaire.

Ovaire microkystique.

OBSERVATION 15.

Mme G..., 52 ans, entre le 19 septembre 1938. Règles progressivement augmentées d'abondance et de durée, depuis 7 ans. Pas d'hémorragies intermenstruelles. Les dernières règles, du 1^{er} au 9 septembre, ont déterminé un état de fatigue tel que la malade a dû s'aliter.

Douleurs hypogastriques et lombaires.

Un accouchement en 1907.

Examen. — Gros utérus, dur, présentant deux gros fibromes sur la face antérieure du corps et la partie droite de l'isthme.

Dernières règles : 1^{er}-9 septembre 1938.

Intervention : 27 septembre 1938 (MAZINGARBE) : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce : Fibro-myome banal.

Hyperplasie muqueuse. En certains points, début d'action lutéinique.

● Ovaire : début de formation de corps jaune. Charge lipoïdique faible.

OBSERVATION 16.

Mme G..., 35 ans, entre le 14 juin 1938. Douleurs abdominales, à siège hypogastrique, prédominant à gauche, irradiées dans la région lombaire, depuis plusieurs mois, continues depuis un mois.

Règles abondantes, avec caillots, prolongées : d'abord 4 à 5 jours, actuellement 8 à 10 jours. Irrégulières. Les dernières règles ont été suivies, deux jours plus tard, d'une métrorragie. Quelques pertes leucorrhéiques.

Trois grossesses, il y a 16, 12 et 10 ans. Depuis le dernier accouchement, où le périnée a été déchiré, pollakiurie avec dysurie. Constipation habituelle.

Examen. — Gros utérus, remontant à 2 travers de doigt au-dessus du pubis, globuleux, irrégulier.

Dernières règles : 18-26 juin 1938.

Intervention (Pr. Mocquot) : 1^{er} juillet 1938 : Hystérectomie totale avec greffe ovarienne et périnéorrhaphie.

Examen de la pièce. — Fibro-myome avec légère réaction inflammatoire.

Muqueuse folliculinique.

OBSERVATION 17.

Mme G..., 40 ans, entre le 1^{er} décembre 1937. Une crise douloureuse dans le bas-ventre en novembre 1937 : douleurs permanentes, avec insomnie, à type constrictif et irradiations lombaires, s'accompagnant de pollakiurie, d'épreintes.

Leucorrhée abondante, à prédominance prémenstruelle.

Règles : douloureuses le premier jour, durant 3 à 4 jours.

Examen. — Polype intra-cervical. Masses annexielles bilatérales.

Intervention (VERNE) : 7 décembre 1937 : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce. — Fibro-myome avec salpingite bilatérale.

Muqueuse folliculinique.

Ovaire : Présence de follicules en développement.

Trompe : Nodules inflammatoires chroniques.

OBSERVATION 18.

Mme K..., 37 ans, entre le 9 mai 1938. Depuis 18 mois, règles très abondantes durant 7 jours. Les dernières règles très douloureuses, avec température à 40°, n'ont duré que 2 jours (8-10 avril 1938).

Examen. — Fibro-myomes multiples, mobiles, non douloureux. Col effacé.

Dernières règles : 9 au 13 mai.

Intervention : le 17 mai 1938 (NARDI) : Hystérectomie sub-totale.

Examen de la pièce. — Fibromes multiples du corps.

Forte hypertrophie de la paroi.

Muqueuse folliculinique.

Nombreux kystes folliculaires de l'ovaire (l'un a 4 cm. de diamètre).

Salpingite chronique.

OBSERVATION 19.

Mme L..., 38 ans, entre le 27 avril 1936, pour un ensemble de troubles fonctionnels, remontant à 6 mois environ : malaises, nausées au moment des règles ; celles-ci durent 6 à 8 jours.

L'abdomen a augmenté de volume. Pollakiurie.

Antécédents : un enfant (14 ans).

Examen. — Col un peu effacé et ramolli, repoussé en arrière et en haut. Au-dessus de lui, une volumineuse tumeur bombant dans le cul-de-sac vaginal antérieur. Consistance assez molle (fibrome œdémateux).

Cystoscopie : œdème localisé du bas-fond vésical.

Orifices urétéraux normaux.

Dernières règles : 14-20 avril.

Intervention (Pr. Mocquot) : 6 mai 1930 : Hystérectomie subtotale avec greffe ovarienne.

Appendicectomie.

Examen de la pièce. — Fibrome en dégénérescence pseudomyxomateuse. Quelques anomalies nucléaires pourraient faire suspecter un début de transformation myosarcomateuse.

Muqueuse prémenstruelle. Ovaires normaux.

OBSERVATION 20.

Mme M..., 50 ans, entre le 18 janvier 1938.

Soignée en 1931 : cholécystectomie et appendicectomie. Souffre du bas-ventre, constipation opiniâtre, amaigrissement important depuis 3 mois.

Bien réglée jusqu'en septembre, aménorrhée depuis, sauf une métrorragie du 12 au 14 janvier.

Examen. — Une masse volumineuse, de consistance pâteuse, occupe la cavité pelvienne.

Intervention (Pr. Mocquot) : 24 janvier 1938 : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce. — Gros fibro-myome (banal).

Muqueuse atrophique.

Ovaire fibreux : pas de follicules en développement, pas de corps jaune.

OBSERVATION 21.

Mme P..., 43 ans, entre le 15 juillet 1938.

Ménorragies et métrorragies. Les règles, qui ont disparu pendant un an, sont très augmentées et prolongées : 8 jours d'abord, puis actuellement 15 jours. Elles s'accompagnent d'émission de caillots mais demeurent indolentes. Entre les règles, quelques pertes leucorrhéiques teintées de sang.

Puberté à 13 ans. 3 enfants (17, 12, 10 ans).

Examen. — Gros utérus, un peu bosselé ; ramolli à gauche, beaucoup plus dur à droite, mobile.

Dernières règles : 10-25 juin 1938.

Intervention (Dr. PALMER) : 19 juillet : Hystérectomie vaginale.

Examen de la pièce. — Fibrome banal.

Muqueuse folliculinique.

OBSERVATION 22.

Mme P..., 41 ans, entre le 2 mai 1938.

Règles normales, peu abondantes. Métrorragies. Depuis un an : petites pertes rouges se produisant 3 ou 4 fois par mois, Douleurs dans le bas-ventre depuis un an, avec pollakiurie.

Dernières règles : 3-5 avril 1938, 1-3 mai.

Examen. — Fibromes multiples.

Intervention (Pr. Mocquot) : le 13 mai 1938 : Hystérectomie totale avec greffe d'ovaire.

Examen de la pièce. — Fibro-myome typique.

Muqueuse folliculinique. Nombreux follicules ovariens avec un corps jaune ancien.

OBSERVATION 23.

Mme P..., 54 ans, entre le 6 mars 1937.

Augmentation progressive de volume de l'abdomen, depuis 8 ans, avec rétention d'urine depuis 2 ans. Aménorrhée, en novembre et décembre 1936. Les règles réapparaissent du 28 janvier au 3 février, puis du 12 au 15 mars 1937.

Examen. — Gros fibrome abdomino-pelvien, irrégulier, peu mobile.

Intervention (Pr. Mocquot) : le 18 mars 1937 : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce. — Fibromes multiples.

Muqueuse folliculinique avec un polype muqueux à large base d'implantation.

Ovaire : paroi de follicule et présence de follicules atrétiques.

OBSERVATION 24.

Mme S..., 50 ans, entre le 30 mars 1938. Elle présente depuis deux mois des métrorragies : hémorragies continues depuis le 17 janvier dernier, présentant les caractères des règles normales, de sang rouge, peu abondantes. Les règles auparavant normales duraient 8 jours. Pesanteurs lombaires.

Examen : Myome volumineux qui remonte à l'ombilic, occupe le bassin, efface le col, mais reste libre.

Dernières règles : 30 mars au 4 avril.

Intervention (Pr. Mocquot) : 8 avril 1938 : Hystérectomie totale, Appendicectomie.

Examen de la pièce. — Fibro-myome.

Hyperplasie kystique de la muqueuse utérine.

OBSERVATION 25.

Mme S..., 50 ans, entre le 27 février 1938.

Crise douloureuse abdominale ayant duré 3 jours, 3 semaines auparavant. Règles abondantes, de durée 6 à 8 jours, fréquentes (tous les 20 à 22 jours). Les dernières du 19 au 27 février.

Examen. — Gros utérus déformé par plusieurs noyaux myomateux. Col normal.

Intervention (Pr. Mocquot) : le 1^{er} mars 1937 : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce. — Fibro-myomes multiples.

Epaississement de la paroi utérine avec un polype de la corne. Muqueuse folliculinique. Pas d'hémorragie du chorion.

Ovaire gauche : follicule jeune, corps jeune ancien et paroi de kyste folliculaire.

Ovaire droit : kyste folliculaire, follicules, dont un paraît atrétique.

OBSERVATION 26.

Mme S..., 45 ans, entre le 12 juin 1937.

Tuberculose pulmonaire soignée par pneumothorax depuis 5 ans. Bon état local. Métrorragies depuis un an : hémorragies intermenstruelles de quelques caillots fétides avec douleurs. Règles normales, non douloureuses, durant 4 jours.

Examen. — Corps antéversé, volumineux, fibrome du fond.

Hystérométrie : 10 cm.

Curetage explorateur : muqueuse folliculinique.

Dernières règles : du 6 au 9 juin.

Intervention (Pr. Mocquot) : 16 juin 1937 : Hystérectomie vaginale avec ablation des annexes droites.

Examen de la pièce. — Fibro-myomes, muqueuse folliculinique.

Ovaire : follicule atrétique, surcharge lutéinique.

OBSERVATION 27.

Mme S..., 48 ans, entre le 4 août 1938.

Règles normales jusqu'au 20 avril dernier. Aménorrhée en mai et juin. A la fin de juin, quelques petites pertes hémorragiques. Le 3 juillet, une hémorragie abondante, qui a persisté pendant 4 jours, suivie de métrorragies peu abondantes mais continues. Les hémorragies reprennent le caractère menstruel du 28 juillet au 1^{er} août. Dès lors, l'écoulement sanglant disparaît. Pas de douleurs abdominales.

Réglée à 11 ans. Un enfant à 27 ans.

Examen. — Utérus volumineux, qui, d'après les dires du médecin, a présenté un accroissement de volume rapide. Le fibrome est certain. L'association d'une grossesse se trouve éliminée par une réaction de Friedman négative (avec 12 cc, d'urine).

Intervention (Dr. PALMER) : le 12 août 1938 : Hystérectomie totale.

Examen de la pièce. — Fibro-myome.

Muqueuse folliculinique.

OBSERVATION 28.

Mme T..., 45 ans, entre le 16 novembre 1936.

Malade traitée de mai à juillet 1936 par *radiothérapie* (10 séances), pour fibrome. Depuis lors, *aménorrhée*, douleurs lombaires. Dysurie, pollakiurie avec incontinence d'urine.

Antécédents. — 3 enfants, une fausse couche.

Un phlegmon du ligament large, lors du premier accouchement, a nécessité une intervention (1910).

En mars 1936, hospitalisée pour salpingite et traitée par repos et vaccinothérapie.

Examen. — Grosse cicatrice de déchirure vaginale avec cystocèle. Releveurs atrophiques et hypotoniques. Très gros utérus, antéversé, douloureux. Réaction périmétritique à gauche.

Intervention (Pr. MOCQUOT) : 23 novembre 1936 : Hystérectomie abdominale totale.

Examen de la pièce. — Gros utérus fibreux, avec polype fibreux.

Muqueuse hyperplasique. Tubes glandulaires courts.

Chorion très fibreux.

LA FREQUENCE DU FIBRO-MYOME DANS LES ETATS HYPERFOLLICULINIQUES

Envisageant le problème sous un aspect inverse, J. T. WITHERSPOON nous apporte une série de 44 malades, toutes vues, examinées et traitées à deux reprises.

Rapportons ici le texte même de l'auteur :

« Ces femmes, venues consulter pour ménorragies, métrorragies, ou dysménorrhée, subirent un curettage qui révéla chez chacune d'entre elles l'existence d'une hyperplasie de l'endomètre. L'examen clinique complet, le curettage, montraient bien l'absence de fibro-myome utérin. Cette opinion put être confirmée chez 20 d'entre elles (45 %), qui subirent une laparotomie. Au cours de cette intervention, la diversité des lésions amena à pratiquer des interventions différentes, mais toujours avec conservation d'un ovaire, au moins. »

Après des intervalles variables de 1 à 13 ans, 5 ans en moyenne, ces malades revinrent consulter pour hémorragies. De plus, cinq d'entre elles présentaient une masse abdominale. Les 44 malades subirent, cette fois, une hystérectomie pour FIBRO-MYOMES MULTIPLES.

- Examen des ovaires : *Kystes folliculaires multiples* (44 cas).
- Examen de la muqueuse :
Hyperplasie (40 cas).
Normale (préménstruelle) (4 cas).

En résumé :

Un état d'hyperfolliculinisme, spontané, déterminé par l'existence de kystes ovariens, provoque, pendant une durée moyenne de cinq années, l'apparition de fibro-myomes mul-

tiples chez les 44 malades observées. Le groupement de cette magnifique série d'observations aurait véritablement la valeur d'un travail expérimental.

Il semblerait donc que, tôt ou tard, un état chronique d'hyperfolliculinisme devrait, comme chez le cobaye, donner lieu à la formation d'un ou de plusieurs fibro-myomes.

Voyons alors, dans la littérature, quelques statistiques d'hyperplasies de la muqueuse :

— NOVAK, sur 32 hyperplasies endométriales, observe 20 myomes, soit 62,5 %, ce qui est encore une belle proportion.

— GRAVES, sur 237 hyperplasies de la muqueuse, traitées par le radium, trouve 50 % de fibro-myomes (mais il ne s'agit là que de constatations purement cliniques, donc sujettes à erreurs, connaissant l'augmentation de volume globale de l'utérus, dépendance de l'hyperplasie de l'endomètre).

Telles sont les opinions américaines. Pour en tirer un argument pathogénique valable, il faudrait y trouver deux garanties :

— L'une, concernant l'existence de *fibro-myomes* : tumeurs encapsulées, uniques ou multiples, que des abus regrettables de terminologie portent souvent à confondre avec la fibrose de l'utérus ou avec une simple hypertrophie de l'organe.

— L'autre, sur le test anatomique d'hyperfolliculinisme : la présence d'hypertrophie *avec kystes* est le seul critérium certain.

Il nous est difficile, en leur absence, de souscrire aux opinions des auteurs précités.

Fréquence du fibromyome dans les tumeurs de la granulosa

Voulant alors reprendre cette question d'après un nombre de cas assez important, et indiscutables, nous avons cherché quelle était la fréquence des fibro-myomes survenant au cours des tumeurs des cellules de la granulosa de l'ovaire, dont

l'apparition détermine et entretient le plus typique des états d'hyperfolliculinisme que la pathologie nous offre. Nous avons, pour cela, étudié l'aspect de l'utérus dans 120 cas suffisamment explicites recueillis par notre collègue J. VARANGOT, et publiés dans sa thèse. C'est à son obligeance que nous devons de pouvoir donner ici ces résultats.

— Sur 128 cas de tumeurs de la granulosa (avec hyperplasie glandulo-kystique de la muqueuse) :

— 94 fois l'utérus est augmenté de volume ;

— 23 fois on note l'existence de un ou plusieurs fibromyomes, soit une moyenne de 18 % seulement.

Si maintenant on considère certaines grandes statistiques d'autopsies systématiques, exécutées jadis à la Salpêtrière, on trouve, avec NONAT, qu'une femme sur cinq est atteinte de fibrome.

Cette proportion de 20 % est retrouvée exactement dans les statistiques allemandes. Elle nous permet de dire que l'état hyperfolliculique, déterminé par une tumeur de la granulosa, ne paraît pas prédisposer à l'apparition d'un fibromyome.

Action des poussées de l'hyperfolliculinisme sur la croissance des fibromes

Si nous pouvons discuter la fréquence de l'apparition des fibromyomes au cours des états hyperfolliculiniques, certains faits constituent cependant une preuve des relations certaines qui unissent l'hyperfolliculinisme et le développement de ces tumeurs.

Les fibromyomes utérins s'accroissent parfois considérablement pendant toute la durée de la gestation, laquelle entraîne, on le sait, une augmentation très importante de la folliculine humorale : celle-ci va augmentant depuis le début de la grossesse, où la sécrétion folliculaire est nulle, jusqu'au terme, où l'élimination hormonale est massive. Paral-

lèlement à la folliculine, la sécrétion d'hormone lutéinique est particulièrement abondante pendant les trois premiers mois de la grossesse, mais disparaît ensuite en même temps que le corps jaune gravidique.

Les relations entre cet état hormonal et le développement des fibro-myomes, connu de longue date, a été récemment remis en lumière par M. PORTES.

De ces faits, cet auteur rapproche l'observation suivante :

Une femme de 34 ans, sans enfants, venue consulter pour ménorragies, est atteinte d'une tumeur sessile, dure, non douloureuse, du volume d'une petite mandarine, siégeant sur la face antérieure du corps de l'utérus. Les ovaires, non douloureux, paraissent augmentés de volume : on porte le diagnostic de fibrome utérin associé à une ovarite scléro-kystique bilatérale. La malade refusant absolument le curetage biopsique, on se contente d'un dosage de la folliculine urinaire, et on trouve le chiffre de 40 U. R. au litre.

La malade est revue 7 mois plus tard à l'occasion de pertes sanglantes apparues en dehors des règles. Le fibrome, très augmenté de volume, atteint les dimensions d'une grosse orange. Il est mou, légèrement douloureux. La folliculinurie est alors de 100 U. R. au litre.

Cette poussée d'hyperfolliculinurie a donc coïncidé avec l'augmentation de volume du fibrome. Et en apportant à ce mode d'investigation, par l'élimination urinaire, toutes les réserves que nous avons formulées plus haut, nous pourrions admettre, avec M. PORTES, la coexistence d'une grosse augmentation de volume de la tumeur et d'une poussée d'hyperfolliculinémie.

b). Hyperfolliculinisme provoqué

Deux faits cliniques ont été tout récemment apportés à la Société Française de Gynécologie et d'Obstétrique, par DOUAY d'une part, BENDER d'autre part. Il s'agit dans les deux cas d'un fibrome utérin, examiné cliniquement avant et après un traitement intensif par l'hormone folliculaire, qui

eut pour effet immédiat une rapide augmentation de volume de la tumeur. Une fois ce traitement était l'objet d'une prescription médicale. Dans l'autre observation, il représentait une initiative personnelle de la malade.

Ces faits nous permettent de dire que, si le **fibro-myome** ne survient pas avec une particulière fréquence chez les femmes atteintes d'hyperfolliculinisme, un tel état hormonal paraît du moins susceptible de jouer un rôle dans l'accroissement rapide d'une tumeur déjà existante.

L'action génétique de l'hyperfolliculinémie est discutable, son rôle de croissance paraît, au contraire, manifeste.

L'étude d'ensemble des méthodes qui unissent, dans les deux sens, fibro-myome d'une part, et hyperfolliculinisme d'autre part, ne permet aucune conclusion formelle d'ordre pathogénique. Les faits, mis en lumière par J. T. WITHERSPOON, sont certainement le témoin d'une action pathogène, sur le myomètre, de la folliculine en quantité exagérée : la preuve n'est absolument pas faite de l'intervention exclusive de cette hyperhormonémie dans la pathogénie des fibromyomes.

LES RECIDIVES DE FIBROMES APRES MYOMECTOMIES

L'étude de la pathogénie hormonale des fibro-myomes nous conduit à étudier les résultats éloignés, concernant les récidives de tumeurs après myomectomie.

En 1924, dans son rapport au Congrès Français de Chirurgie, M. G. LABEY donnait les chiffres suivants, témoignant de la rareté relative des récidives :

MARTIN, sur 123 myomectomies, note 4 récidives.

J. MAYO ne réintervient que dans 2,5 % des cas et souvent pour accidents inflammatoires, sans récidives. GILES a 10 % de récidives, ZWIBEL 4, sur 540 cas (0,74 %).

GOULLILOUD, qui, avec TUFFIER, fut en France un des grands promoteurs de cette chirurgie conservatrice, étudia 104 cas dont 74 suivis depuis plus de dix ans. Il a été amené à réintervenir 4 fois seulement pour nouvelles hémorragies ou réapparition de tumeurs, et jamais avant une dizaine d'années.

En 1928, à la Société Nationale de Chirurgie, DUJARIER a vu une récidive sur une vingtaine de cas ; CHIFOLIAU, deux sur une quarantaine. Notre Maître, M. Georges LABEY, nous a dit n'avoir jamais vu de récidive sur les quelques 25 myomectomies qu'il a pu pratiquer, et toujours chez des femmes jeunes.

Tout récemment enfin, d'importantes statistiques sont d'accord pour noter la rareté de telles éventualités :

— G. COTTE, sur 59 cas opérés depuis 10 ans, note une récidive qui l'amena à réintervenir 18 mois après la première exérèse.

— HAUPT, sur 78 myomectomies exécutées à la Clinique de Bonn, voit 9 récidives (11,5 %) et considère que « le danger ne peut en être complètement écarté ».

— HALBANE, dans son traité de Gynécologie, constate que 10 % des malades ont dû subir secondairement, avant la ménopause, soit une réintervention, soit une castration radiothérapique.

— BONNEY enfin, qui réunit le plus grand nombre de cas, sur 379 myomectomies, observe 9 récides de fibromes, soit 2,4 %.

Il est donc certain, qu'après ablation des myomes trouvés sur un utérus, celui-ci a peu de tendance à donner naissance à de nouvelles tumeurs. « La récide est un danger qu'il ne faut pas exagérer. L'accroissement des fibromes déjà existants n'est ni régulier, ni fatal. JAYLE a comparé les poussées de tumeurs aux poussées de champignons : il pense que certains fibromes deviennent rapidement volumineux, tandis que d'autres restent indéfiniment petits. Une malade, opérée pour myomectomie en 1907, avait conservé un petit nodule : en 1928, celui-ci était gros comme une noix » (MOCQUOT).

Or la myomectomie n'a qu'une action locale : l'état humoral reste inchangé, et, chez une femme jeune, hyperfolliculinique, la permanence du trouble devrait déterminer la persistance des hémorragies, la récide des myomes. Or l'expérience prouve que les hémorragies cèdent habituellement : « Il se produit une véritable involution, analogue à celle de la grossesse » (GOUILLIoud).

Quant à la rareté des récides, nous l'avons montrée plus haut. Et bien souvent, la myomectomie va permettre la maternité à une femme jusque-là inféconde.

POUR CONCLURE, nous dirons de l'origine exclusivement folliculinique des myomes, qu'elle n'explique pas leur guérison par myomectomie, ni la guérison des troubles fonctionnels. Ce résultat est observé, dans la grande majorité des cas, même chez les femmes jeunes, chez qui l'intervention conservatrice peut paraître souvent justifiée.

FIBROME ET STÉRILITÉ

La stérilité est communément incriminée comme facteur predisposant au développement des myomes. Lorsque l'examen clinique laisse persister un doute sur la nature d'une affection gynécologique, notre Maître, M. Mocquot, considère l'existence de plusieurs grossesses dans les antécédents, comme un argument important contre le diagnostic de fibrome. Et, en effet, dans une statistique importante, LYNCH a constaté que le fibro-myome se développe avec une fréquence trois fois plus grande chez la femme entièrement stérile que sur un terrain normalement fécond. Telle était aussi l'opinion de PINARD.

Les relations entre le fibro-myome d'une part, la stérilisation d'autre part, sont donc incontestables. La question qui, longtemps, dans les pays de langue allemande, opposa HOFMEIER et ses adversaires, est de savoir lequel des deux, myomes et stérilité, peut être considéré comme la cause de l'autre, ou si la tumeur et le trouble fonctionnel ne sont pas conséquences de circonstances communes.

I. -- Le fibrome, cause de stérilité

Il est des cas, incontestables, où le fibro-myome s'oppose à la nidation de l'œuf, ou à son évolution. C'est ainsi que les dimensions de la tumeur, les troubles de compression qu'elle détermine, expliquent les avortements répétés. L'infection annexielle associée, avec obstruction tubaire, s'oppose à la fécondation de l'ovule.

Enfin l'apparition de grossesses après myomectomie, chez

des femmes jusque-là infécondes, constitue une preuve formelle du rôle nocif du myome à l'égard d'une gravidité éventuelle, ou qui a déjà évolué. Sur 33 femmes mariées, et dont l'appareil génital est par ailleurs normal, COTTE constate chez 8 d'entre elles, le développement ultérieur de la grossesse. Le fibrome peut donc être la cause de la stérilité : il semble que, bien plus souvent, il puisse en être la conséquence.

2. -- La stérilité, cause de fibrome

La notion d'âge plaide en faveur de cette façon de voir. La grossesse évolue en effet, en myome, chez des femmes dont l'âge est bien au-dessous de celui des malades qui présentent les premiers troubles de développement d'un fibromyome.

KANTER, dans une étude de 100 cas de fibro-myomes, trouve le maximum de fréquence de développement du fibrome entre 35 et 45 ans.

(D'après KANTER)

Moins de 25 ans	4 %
25 à 35 ans	15 %
35 à 45 ans	50 %
Plus de 45 ans	31 %

Or, l'âge moyen de la grossesse est plus bas. Ce qui nous permet de penser que, s'il y a relation de cause à effet entre l'une et l'autre, la stérilité doit être considérée comme antérieure au fibrome.

De nombreuses et importantes statistiques ont fait la preuve de cette relation. Nous nous contenterons de citer quelques-unes d'entre elles.

— YOUNG et WILLIAMS (LOCKYER) envisagent la totalité des femmes, et en trouvent 10,5 % de stériles à 38 ans. Alors que CULLEN, PHILIPS, LYNCH, OLHAUSEN, ne considérant que les femmes mariées, atteintes de fibro-myomes, comptent 30 à 33 % de stérilité absolue.

— Sur les 150 cas de MILLER, au Charity Hospital (New Orléans), la stérilité absolue ou « à un enfant » a été notée chez 50 % des négresses fibromateuses.

— KANTER, sur 100 cas, aboutit à la même conclusion, que donne le tableau ci-contre :

(KANTER)

Stérile	35 %
1 enfant	17 %
2 enfants	31 %
3 enfants	10 %
4 enfants	5 %
5 enfants	1 %
6 enfants	1 %

Plus éloquents, encore, sont les chiffres donnés par ROSNER (Cracovie). Sur 100 femmes examinées pour telle ou telle raison, sans enfants, il trouve 49 myomateuses. Et il conclut que la moitié des femmes, réglées depuis 20 ans, sans avoir eu d'enfants, est atteinte de myomes utérins. Cette opinion peut évidemment paraître exagérée, car la statistique envisagée n'intéresse pas la totalité des femmes, mais une sélection de malades. Mais le même auteur cite la statistique suivante de Mme RADWSKA :

Sur 436 femmes mariées et fibromateuses :

— 211 sont demeurées stériles, soit 48,4 %.

— 140 n'ont eu qu'un enfant, soit 32 %.

EN CONCLUSION, dans la majorité des cas où fibro-myomes et stérilité coexistent, il semble que celle-ci doive être considérée comme antérieure au développement de la tumeur. Voyons dans quelle mesure elle peut être incriminée comme élément étiologique.

a) L'hyperfolliculinisme cause commune de stérilité et de fibrome

La première idée qui vient à l'esprit est la suivante : l'hyperfolliculinisme, cause possible de fibrome, donne lieu, au-

paravant, à l'hyperplasie kystique de l'endomètre, lésion immuable, peu modifiée par le cycle ovarien. En particulier, l'action lutéinique ne se fait pas sentir sur l'endomètre, et on n'observe, à aucun moment du cycle menstruel détruit, l'aspect prémenstruel, éminemment fécondable. L'hyperplasie est un phénomène permanent, qui, lorsqu'elle existe, empêche la nidation de l'œuf.

Telle est la théorie de J. T. WITHERSPOON. La rareté de l'hyperplasie glandulo-kystique dans les cas que nous avons étudiés, nous empêche de l'accepter, du moins pour la majorité des cas.

Cet hyperfolliculinisme, toujours pour WITHERSPOON, serait en relation avec la quasi-constance des micro-kystes ovariens, qui entraîneraient une sécrétion continue de folliculine, et coïncideraient avec l'absence de corps jaunes.

Or, KANTER, qui a étudié les ovaires dans ses 100 cas de fibromes, constate la rareté des kystes folliculaires, et note que bien souvent le corps jaune a acquis un développement normal. Chez 39 de ses malades, d'autre part, l'obstruction tubaire expliquait la stérilité.

D'après nos résultats personnels, et avec KANTER, nous pensons donc qu'en clinique l'hyperfolliculinisme ne permet pas plus d'expliquer la stérilité que le développement secondaire du fibro-myome.

D'autres hypothèses ont été émises.

b) Les autres hypothèses

— FACTEUR LOCAL.

CULLEN, LYNCH, expliquent ainsi cette relation de la stérilité et du fibro-myome : le myomètre est primitivement destiné à la grossesse ; si cette hypertrophie physiologique n'intervient pas, le muscle utérin est sollicité par un stimulus moins puissant, et donne naissance à des fibromes, résultat d'une hypertrophie anormale.

Sans méconnaître l'empirisme de cette idée, qui n'explique, par ailleurs, ni l'existence de fibrome chez les femmes

fécondes, ni leur rapide croissance pendant la grossesse, elle a, du moins, le mérite de suggérer l'intervention d'un facteur local dans le développement du fibrome. C'est là, également, l'opinion de POLAK : celui-ci considère que certaines femmes, en état de déséquilibre endocrinien, sont vouées au fibrome en l'absence de maternité ; les femmes « du type hyperpituitaire, avec utérus antéfléchi et antéversé, corps utérin relativement volumineux », seraient dans cette situation.

— FACTEUR HORMONAL COMPLEXE.

Nous ne nous arrêterons pas à discuter ces opinions, dont certaines, bien que séduisantes, sont dénuées de toute base scientifique. Il paraît néanmoins certain que, en dehors des perturbations locales qu'elle entraîne au niveau de l'utérus, la grossesse repose sur un équilibre hormonal très particulier : prédominance de l'action lutéinique au début, puis apparition dans l'organisme de doses massives de folliculine, cependant que l'hypophyse subit une hypertrophie notable. Le placenta lui-même est la source de sécrétions internes importantes. On peut penser que cet état hormonal passager, mais physiologique répété ou non, ait sur l'évolution ultérieure du myomètre une action profonde. Plutôt qu'une hyperfolliculinie, ne faudrait-il pas incriminer une prédominance de la sécrétion hormonale sur une autre (« unbalanced action ») ?

L'absence de ces modifications endocriniennes de la gravidité entrerait dans un cadre pathologique qui pourrait se rapprocher d'une carence hormonale complexe, et dans lequel il serait possible de voir un point d'appel au développement du fibrome.

On ne saurait donc envisager les rapport du fibrome et de la stérilité sous un aspect où, seule, la folliculine doive être considérée. Les modifications hormonales de la grossesse s'étendent à tout le système endocrinien. De même, en dehors de la grossesse, on trouve chez les fibromateuses de fréquentes modifications d'ordre humoral.

Pour ne citer qu'un exemple, LYNCH a étudié les rapports du fibrome et des lésions thyroïdiennes. Chez 683 malades atteintes de fibrome, il en a trouvé 106 cas (15,5 %).

Tous ces faits nous montrent la complexité du problème des rapports du fibro-myome avec la stérilité, et, d'une façon plus générale, avec divers troubles endocriniens.

CONCLUSIONS

— A —

I. — Le traitement continu et prolongé par le benzoate de folliculine détermine chez le cobaye femelle l'apparition de fibromes, utérins et extra-utérins.

II. — Les fibromes utérins sont localisés sous la séreuse, d'une part, dans le chorion d'autre part. Il s'y associe des lésions d'hyperplasie de l'endomètre, de fibrose du chorion, et d'hyperplasie du myomètre.

III. — Les fibromes extra-utérins siègent dans toute l'étendue de la cavité abdominale, sous l'endothélium péritonéal.

IV. — L'introduction dans l'utérus de fils non résorbables permet de localiser certaines de ces tumeurs.

V. — L'étude histologique de ces tumeurs montre qu'elles sont bien limitées, que le tissu fibreux (fibroblastes et collagène) y prédomine, mais qu'il existe aussi des fibres musculaires lisses.

VI. — La morphologie de ces tumeurs évoque les myomes utérins de la pathologie humaine : les caractères histologiques, l'extension possible à toute l'étendue du péritoine, ne permettent pas l'homologie complète, et n'autorisent pas à tirer des conclusions pathogéniques formelles concernant le fibro-myome utérin.

— B —

Le traitement intense par le benzoate de folliculine détermine, chez le cobaye, une forte augmentation du glutathion utérin. On peut voir, dans ce résultat, un témoin et peut-être le mécanisme de l'action fibrogène du benzoate de folliculine, dont l'action paraît ainsi se rapprocher de celle des autres substances fibrogènes (acide ascorbique, cystine, vitamine A).

— C —

En pathologie humaine, il est impossible, dans l'état actuel des possibilités d'exploration endocrinienne, de faire la preuve de la pathogénie hyperfolliculinique du fibro-myome utérin.

Un terrain folliculinisé est nécessaire au développement de la tumeur : l'hyperfolliculinisme ne provoque pas le fibrome mais semble pouvoir déterminer l'augmentation de la tumeur préexistante.

Le rôle de la stérilité et de nombreux faits cliniques évoquent une action hormonale plus complexe. Mais un facteur local ne peut être exclu.

La seule conclusion certaine est la nécessité d'une action associée de la folliculine.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
MOCQUOT.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLEN (E.). — Sex and Internal Secretions. Londres, 1932.
- ALSOBROOK. — Etude de 1.000 cas de fibromyomes dans la race noire. *New Orleans Med. and Surg. J.*, 1931, t. 84, p. 317.
- AYZENSTEIN. — Effets vasculaires de quelques glandes endocrines. *Thèse Paris*, 1932.
- BAKER. — L'effet de l'acide ascorbique sur la prolifération des monocytes. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 1160.
- BAUDET. — Contribution à l'étude de l'étiologie des fibromes utérins. L'influence de la stérilité. *Thèse Bordeaux*, 1921.
- BINET (L.), CAUCHOIX et LIVIETAROS. — Hormones sexuelles et glutathion tissulaire. Folliculine et glutathion utérin. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 532.
- BONNEY. — Indications de la myomectomie. *Trans. Am. Gyn. Soc.*, 1935, t. 60, p. 131.
- CAFFIER. — Action vasculaire de l'hormone folliculaire. *Zentralblatt für Gynäk.*, 1938, t. 62, n° 27.
- CESA (J.). — Action de la folliculine et du corps jaune sur les glandes du col utérin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 122, p. 1237.
- CHAMPY et KELLER. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. *Archives de Morphologie*, 1928, f. 27.
- CHEVALLIER (A.). — La vitamine A. *Rapport à la 12^e Réunion de l'Assoc. des Physiol.*, Louvain, 26 avril 1938.
- CHRISTITCH. — Pourquoi faut-il faire des myomectomies ? *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, 1933, p. 105.
- CLAISSE. — L'ovaire des fibromateuses. *Thèse Paris*, 1900.
- COTTE. — Troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme. 2^e édition, Masson, édit., 1931.
- La place de la myomectomie dans le traitement du myome utérin. Résultats de la myomectomie. *Paris Médical*, déc. 1935.
- COTTE et BÉRARD. — Gynécologie et Obstétrique, 1934, t. 29, p. 1.
- COTTE et MAGNIN. — Gyn. et Obst., 1938, t. 38, p. 1.
- COURRIER et KEHL. — Recherches sur l'action de la folliculine chez la lapine en phase lutéinique. *C. R. Association des Anatomistes*, Varsovie, 1931, pp. 144-150 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 107, p. 1547.

- COURRIER et POTVIN. — Hyperplasie du myomètre de la lapine par injections de liquide folliculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. 94, p. 678.
- COURRIER et RAYNAUD. — Expériences d'antagonisme hormonal ovarien. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. 115, p. 299.
- DANIEL et BABES. — Du rôle des ovaires dans la pathogénie des fibromes. *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1924, p. 1185.
- DAVID. — De l'état des annexes dans les fibromes utérins, *Revue Gyn. et Chir. abdominale*, 1903.
- DAVID, FREUD et DE JONGH. — Les effets des dérivés de l'oestrone. *Biochemical J.*, 1934, vol. 28, p. 1360.
- DE SNOO. — La régénération de la muqueuse en fonction des myomes et de l'endométriose. *J. of Obst. et Gyn. British Empire*, 1934, t. 41, p. 568.
- DUJARRIER. — A propos de la myomectomie. *Soc. Nat. de Chir.*, 1928, t. 54, p. 622.
- FLUHMAN. — Pathogénie de l'hyperplasie de l'endomètre. *Surg. Gyn. and Obst.*, 1931, t. 52, p. 1051.
- FORGUE et MASSABUAU. — L'ovaire à petits kystes. *Revue Gyn. et Chir. abdom.*, 1910, 14.
- GOSPE. — Essai biologique d'une tumeur de la granulosa. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1936, t. 32, p. 495.
- GRAVES. — System of Obst. and Gynec., 1933, p. 745. Curtis, édit. (Philadelphie).
- Quelques observations concernant l'étiologie des hémorragies fonctionnelles de l'utérus. *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1930, t. 20, p. 500.
- HALBANE. — Gynaekologische operationslehre. Vienne, 1932.
- HAMANT. — Pourquoi faut-il faire des myomectomies ? *Bull. de la Soc. de Gyn. et Obst.*, 1933, p. 611.
- HAUPT. — De l'opération conservatrice des myomes. *Archiv. für Gynäk.*, 1933, t. 156, p. 86.
- HENKEL. — Chirurgie conservatrice des myomes. *Archiv. für Gynäk.*, 1933, t. 156, p. 72.
- HOFMEIER. — Sur les complications de la grossesse dues aux myomes. *München. Mediz. Woch.*, 1893, n° 11.
- KANTER, KLAUANS et BAUER. — Etude clinique des fibromes en considérant l'endomètre et le myomètre. *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1936, p. 185.
- LABEY (G.). — Traitement des fibro-myomes utérins. *Rapport au Congrès français de Chir.*, Paris, 1934.
- LACASSAGNE. — Modifications de l'utérus sous l'action prolongée de folliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX, p. 685 ; *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXX, p. 1156.

- LEWIS et GESCHICKTER. — Principes gonadotropes et œstrogènes dans un myome utérin. *J. of Am. Med. Assoc.*, 1935, t. 104, p. 45.
- LIPSCHUTZ et IGLESIAS. — Multiples tumeurs utérines et extra-génitales provoquées par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 519.
- LIPSCHUTZ, VARGAS et IGLESIAS. — Sur la structure microscopique des tumeurs utérines et abdominales dues à l'action du benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 519.
- LIPSCHUTZ et VARGAS. — Action productrice de l'ovaire contre la tumorigénèse par le benzoate d'œstradiol. *C. R. Soc. Biol.*, 1939, t. CXXX, p. 596.
- LYNCH. — Rapports de la stérilité et du fibrome. *J. of Am. Med. Assoc.*, 1930, t. 94, p. 156.
- MANKIN. — *Arch. für Klin. Chir.*, 1932.
- MAZOUÉ (Mme). — Action de l'acide ascorbique sur la formation des fibres conjonctives. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 126, p. 991.
- Evolution des scléroses expérimentales chez des rats à croissance arrêtée, grâce à un régime alimentaire déficient en lysine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. 127, p. 1243.
- MAZOUÉ (Mme) et NATAF. — Carence en cystine et évolution des scléroses expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 128, p. 22.
- MAZOUÉ (Mme) et RANDOIN (L.). — Scorbut chronique et réaction du tissu conjonctif au niveau des lésions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, t. 125, p. 47.
- MELNICK et KANTER. — Tumeurs des cellules de la thèque ovarienne. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1934, t. 27, p. 290.
- MEYER (R.). — Hypertrophie de la muqueuse utérine par tumeurs ovariennes. *Zentralblatt. f. Gynäk.*, 1925, p. 1662.
- MILLER. — Etude d'une série de fibromes traités au Charity hospital (New Orléans). *New Orl. Med. and Surg. J.*, 1923, t. 24, p. 461.
- MOCQUOT. — Les opérations conservatrices dans les fibro-myomes de l'utérus. La myomectomie. *Journ. Méd. et Chir. pratiques*, 1929, art. 29, 273.
- MOCQUOT, MORICARD, PALMER et Mlle GOTHIE. — Un cas de tumeur thécale. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, 1937, p. 703.
- MOENCH. — Etiologie des fibromes et de l'adénomyose. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1929, t. 18, p. 682.
- MORICARD. — L'exploration cyto-hormonale en gynécologie. *V^e Congrès français de Gynécologie*, mai 1936 ; *Revue française de Gynécologie*.

- MORICARD et CAUCHOIX (J.). — Réalisation de volumineux fibromes chez la femelle de cobaye par l'injection de benzoate de dihydrofolliculine. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, t. CXXIX, p. 556.
- Fibrome expérimental par folliculine. *Bull. Soc. Obst. et Gyn. Paris*, 1938, n° 4.
- MOULONGUET. — Les diagnostics anatomo-cliniques de P. Lecène. 2° partie. Paris, 1932. Masson, édit.
- Etude histo-physiologique des ovarites kystiques. *Annales d'Anat. pathol.*, 1928, t. 5, p. 633.
- NELSON. — Nodules fibro-myomateux obtenus chez le cobaye par injections d'hormones œstrogènes. *Anat. Record*, 1937, t. 68, p. 99.
- Les hormones sexuelles. Colloque international. Paris, 1937, p. 95. Hermann, édit.
- NOVAK et HURD. — Utilisation de l'hormone lutéinisante dans le traitement des hémorragies utérines. *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1931, t. 22, p. 501.
- NOVAK et EMMET YUI. — Relation entre l'hyperplasie de l'endomètre et l'adéno-carcinome utérin. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1936, t. 32, p. 674.
- NOVAK et MARTZLOFF. — Etude de l'hyperplasie endométriale. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1924, t. 8, p. 385.
- PINARD. — Des fibromyomes utérins. Etude des causes qui favorisent leur éclosion et leur développement. *Ann. de Gyn. et d'Obst.*, 1905.
- POLAK et MAZZOLA. — Effets sur le paramètre de la torsion expérimentale des vaisseaux de l'utérus. *Am. J. Obst. and Gyn.*, 1931, t. 21, p. 658.
- PORTES. — Rapports de la fibromatose utérine et de l'hyperfolliculinémie. *Bull. Soc. Gyn. et Obst. Paris*, 1938, n° 4.
- RANDOIN (L.) et MAZOUÉ. — Rôle de la vitamine C dans le développement des scléroses expérimentales. *C. R. Soc. Biol.*, 1936, t. 122, p. 1185.
- ROSNER. — Pathogénie des myomes et état constitutionnel des organes génitaux de la femme. *Gyn. et Obst.*, 1922, t. 5, p. 359.
- SAITTA. — Influence des avitaminoses sur la cicatrisation. *Scritti Biol.*, 1930, t. 5, p. 409.
- SCHAYER. — Métrorragies après castration radiothérapique. *Zentralblatt f. Gynäk.*, 1927, t. 51, p. 1407.
- SEITZ. — Les hormones ovariennes considérées comme cause d'accroissement des myomes utérins. *Münch. Med. Woch.*, 1911, t. 53, p. 1281.
- SIMONNET. — L'hormone folliculaire. *Thèse Paris*, 1936. Masson, édit.

- SCHRODER. — Etude anatomique de la menstruation, normale et pathologique. *Arch. für Gyn.*, 1915, t. 27, p. 102.
- TURCO. — Etude comparative de l'endomètre et des ovaires dans les utérus fibromateux, *Minerva Medica*, 1931, t. 22, p. 109.
- VARANGOT. — Les tumeurs de la granulosa. *Thèse Paris*, 1937. Arnette, édit.
- Le syndrome d'hyperfolliculinisme. *La Presse Méd.*, 1938, t. 46, p. 1180.
- WITHERSPOON. — L'hormone folliculaire, facteur étiologique commun de l'hyperplasie de l'endomètre, des fibromes utérins et des endométriomes. *Surg. Gyn. et Obst.*, 1933, t. 56, p. 1026 ; *Surg. Gyn. et Obst.*, 1935, t. 61, p. 473 ; *Endocrinology*, 1933, t. 17, p. 703 ; *Arch. of Path.*, 1935, t. 20, p. 22.



TABLE DES MATIERES

Introduction	1
------------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

LE FIBROME EXPERIMENTAL

Activité physiologique de la folliculine	5
Action prolongée de la folliculine	7
Programme expérimental	10
Compte rendu des expériences	16
Résultats d'ensemble	27
— Fibromes utérins	27
— Fibromes extra-utérins	54
— Augmentation du glutathion	60
— Comparaison des résultats	65

DEUXIÈME PARTIE

LA THEORIE HORMONALE DU FIBRO-MYOME UTERIN

Historique	73
Développement exclusif des fibromes en période d'activité génitale	75
Le syndrome d'hyperfolliculinisme	82
L'hyperfolliculinisme chez les femmes atteintes de fibrome.	88
Fréquence du fibrome dans les états hyperfolliculiniques.	99
Récidives après myomectomie	104
Fibrome et stérilité	106
Conclusions	113
Bibliographie	115



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



